

**DIE ROLLE DER LYMPHOZYTEN IN DER
PATHOGENESE DER
PRIMÄR CHRONISCHEN POLYARTHRITIS**

**(Eine Untersuchung von Gelenkpunktaten mit Hilfe)
des Lymphozytentransformationstests)**

Christian Dannöhl

1976

Aus dem Pathologischen Institut des Bereiches Medizin der
Universität Leipzig
Direktor: Prof. Dr. med. habil. G. Holle

DIE ROLLE DER LYMPHOZYTEN IN DER PATHOGENESE
DER PRIMÄR CHRONISCHEN POLYARTHRITIS

(Eine Untersuchung von Gelenkpunktaten mit
Hilfe des Lymphozytentransformationstests)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Christian D a m n ö h l

aus

Krailling bei München

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

1. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. Schattenkircher
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Zöllner
Dekan:	Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	22.6.1976



1.	Die Lymphozyten als eine differenzierte Zellpopulation	1
1.1.	Die Entdeckung Nowells 1960, daß PHA Lymphozyten stimuliert	1
1.2.	Das System der X-, Y-, Z-Zellen von Sercarz und Coons	1
1.3.	Zuordnung der Blastformen	2
2.	Stimulation der Lymphozyten	2
2.1.	Unspezifische, spezifische und unklassifizierte Stimulation	2
2.2.1.	PHA-Wirkung	3
2.2.2.	PHA-Angriffspunkt	3
2.2.3.	PHA-Einfluß auf Mitosen	3
2.3.1.	Wirkungsfolgen einer Stimulation: Vergleich biochemischer und morphologischer Veränderungen	4
2.3.2.	Produkte lymphoider Zellen nach Stimulation	4
3.	Lymphozytentransformationstest	4
3.1.1.	Autoradiographische Auswertung	4
3.1.2.	Morphologische Auswertung	4
3.2.	Anwendungsmöglichkeiten für den Lymphozytentransformationstest nach Schwenke 1970	5
4.	Zusammenstellung von Transformationsraten aus der Literatur	5
4.1.	Transformationsraten bei PHA-Stimulation	5
4.2.	Transformationsraten bei spezifischer Stimulation	5
4.3.	Sogenannte "Spontantransformation"	6
5.	Fragestellung für die vorliegende Arbeit: Vergleichende Untersuchungen von Lymphozytenkulturen aus Synovialflüssigkeiten mit und ohne PHA-Zusatz	6
6.	Material und Methoden	7
6.1.	Patienten	7
6.2.1.	Ansatz der Kulturen mit Punktatflüssigkeiten	7
6.2.2.	Ansatz der Kulturen des peripheren Blutes Gesunder	8

6.3.	Kultivierungsmethode, Ausstrich, Färbung, Mikroskop	8
6.4.	Klassifizierung der Zellen des Ausstriches	9
6.5.	Begründung für die Auswahl in der Angabe rela- tiver Zellanteile	10
7.	Ergebnisse	11
8.	Anwendungsmöglichkeit des Lymphozytentransforma- tionstests für die PcP	13
9.	Pathogenese der PcP	13
10.	Einflüsse auf die Höhe der Transformationsrate	16
10.1.	Antigenmenge, Größe und Verweildauer, PHA-Difco und PHA-Wellcome	17
10.2.	Plasmaeinfluß	17
10.3.	Einfluß durch Phagozyten	18
10.4.	Einfluß durch große Zellzahlen	19
11.1.	Gegenüberstellung der Ergebnisse mit und ohne PHA-Zusatz	19
11.2.	Deutung der hohen Transformationsraten der eigenen Untersuchungsergebnisse	20
12.	Untersuchungen der spezifischen Transformation bei PcP mit peripherem Blut aus der Literatur	21
12.1.	Erhöhter RNS-Gehalt peripherer Lymphozyten bei der PcP	21
12.2.	Transformation peripherer Lymphozyten bei PcP:	21
12.2.1.1.	von Scheiffarth und Warnatz 1968	21
12.2.1.2.	von Rothenberger und Thiele 1970	22
12.2.2.1.	von Williamson und Ling 1965	22
12.2.2.2.	von Kacaki und Mitarbeiter 1969	22
12.3.	Gegenüberstellung der eigenen Untersuchungen und der Mitteilungen aus der Literatur	23
13.	Einflüsse auf eine in-vivo-Transformation	23
14.	Der phasenhafte Verlauf der PcP aus der Sicht der Lymphozytenfunktionen	25
15.	Polyploide Riesenzellen	25
15.1.1.	Angaben aus der Literatur zum Auftreten von Riesenzellen	25

15.1.2.	Hypothese für das Auftreten von Riesen-	
	zellen	26
15.1.3.	Zusammenhang zwischen Riesenzellen, epi-	
	theloiden Zellen und vakuolenhaltigen Zel-	
	len	26
15.2.	Vergleich der PcP mit der Tuberkulose	27
16.	Der Gelenkerguß der inaktiven Phase der PcP	27
17.	Zusammenfassung	

1. Die Lymphozyten als eine differenzierte Zellpopulation

1.1. Die Entdeckung Howells 1960, daß PHA Lymphozyten stimuliert

Die Lymphozytenforschung erhielt neuen Aufschwung, als P.C. **NOWELL** (1960) entdeckte, daß Phytohämagglutinin(PHA), ein Protein der Gartenbohne *Phaseolus vulgaris*, die Lymphozyten in Kulturen peripheren Blutes zu Vergrößerung, Umwandlung in Blastformen und Teilung anregt. Es zeigte sich, daß der kleine Lymphozyt keine einheitliche Zellpopulation im Endstadium ist.

1.2. Das System der X-, Y-, Z-Zellen von Sécarz und Coons

Der durch einen Thymuseinfluß aus immunologischen potenten Knochenmarkszellen induzierte immunologisch kompetente kleine Lymphozyt wandelt sich unter Antigenwirkung in immunologisch aktive Zellen um (MOSSAL, 1969; KEHNSCHERPER, 1970). Die Umwandlung der Lymphozyten unter Antigenwirkung führt zu Zellformen, die von **SERCARZ** u. **COONS** (1961) als X-, Y-, Z-Zellen bezeichnet wurden. X-Zellen sind immunologisch kompetente Lymphozyten, die nicht durch Immunogen spezifisch stimuliert sind. Y-Zellen sind durch Immunogeneinfluß aus X-Zellen entstanden und sind durch ein spezifisches Antigen umgewandelte kompetente Zellen, die sich vermehren, bei genügend starker Antigenwirkung in Antikörper-produzierende Zellen umwandeln oder jahrelang (MOSSAL, 1969; SCHNEIDER, 1969; HUMPHREY u. **WHITE**, 1970) als sogenannte "memory-cells" oder "Gedächtniszellen" erhalten bleiben können. Z-Zellen sind die Antikörper-produzierenden-Zellen. Sie entstehen aus den Y-Zellen bei lange anhaltendem Antigeneinfluß. Es ist möglich, daß sie mit Plasmazellen identisch sind. **BRITTINGER** u. **KÖNIG** (1969) konnten unter Einwirkung von pokeweed mitogen (*Phytolacca americana*) solche Übergänge beobachten, **THIELE** (1968) dagegen unter PHA-Einfluß nicht.

Die Bildung der Y-Zellen erfordert längere Zeit. Daher kommt es bei der Primärantwort später zur Antikörperbildung als bei der Secundärantwort, bei welcher Y-Zellen schon vorhanden sind. Die Wirkungsweise der Lymphozyten

Primärantwort

Secundärantwort

in immunologisch
hochaktiver Zone

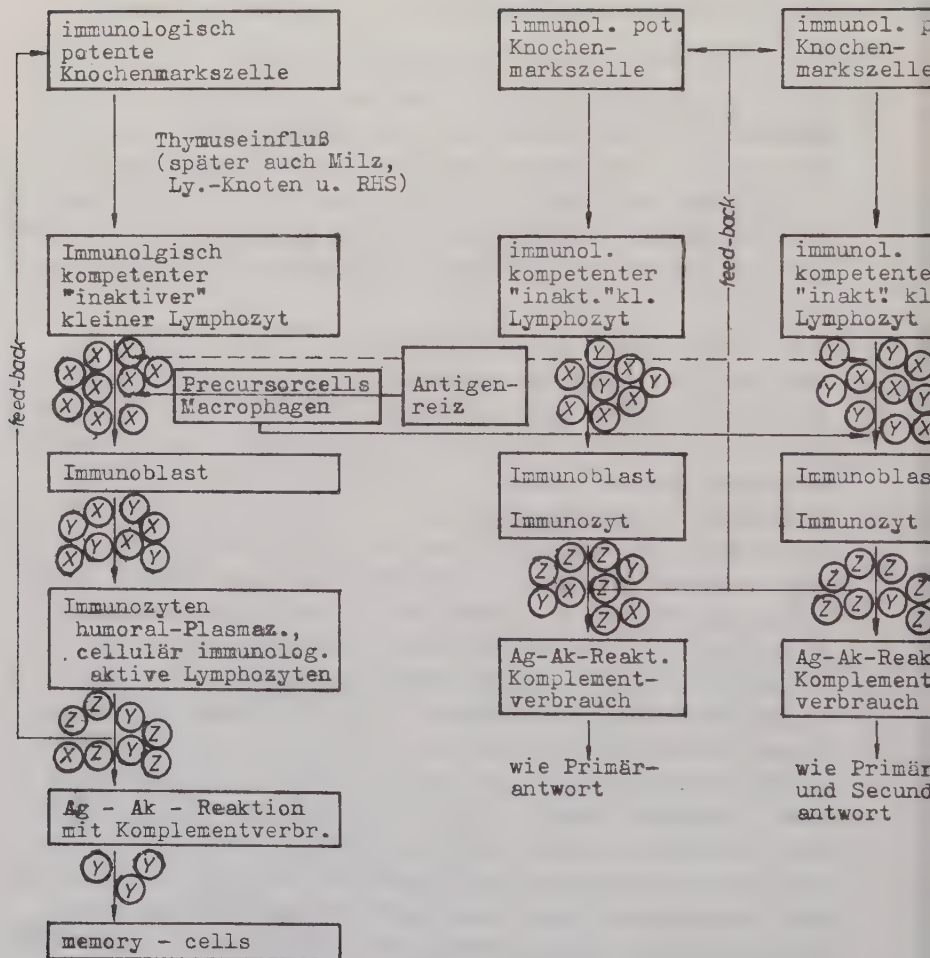


Fig. 1 Beim ersten Ag-Kontakt entstehen spezif. stimulierte immunologisch aktive Y-Zellen (relativ langer Zeitabschnitt). Die Y-Zellen können sich vermehren, oder es entstehen daraus Ak-produzierende Z-Zellen, die sich vermehren können oder bei der Ag-Ak-Reaktion zu Grunde gehen. Die Y-Zellen können auch als Gedächtniszellen jahrelang erhalten bleiben.

Es entstehen schneller Z-Zellen, da bereits spezifisch stimulierte Lymphozyten als memory cells (Y-Zellen) vorhanden sind.

Alle, oder nahezu alle verfügbare X- und Y-Zellen werden zu Ak-produzierenden Zellen.

ist in einer Übersicht in Abb.1 nach Vorstellungen von SERCARZ u. COONS (1961), LOSSAL (1969), SCHREIDER (1969) sowie HUMPHREY u. WHITE (1970) zusammengestellt.

1.3. Zuordnung der Blastformen

Es wird noch diskutiert, ob die Blastformen der Kulturen Erythroblasten entsprechen (ASTALDI, 1964), unter ^{der} Annahme, daß es gemeinsame Blutstammzellen gibt (MAXIMOW, 1927; YOFFEY, 1962). DAMESHEK (1963) führte die Bezeichnungen Immunoblast und Immunozyt ein.

2. Stimulation der Lymphozyten

Die Umwandlungsfähigkeit kleiner Lymphozyten wird in Beziehung zur immunologischen Reaktionslage gesetzt und spiegelt sich in der Transformationsrate wider. Darunter versteht man den relativen Anteil von Blastformen an der Gesamtzellzahl. Sie kann in vitro durch den Lymphozytentransformationstest untersucht werden, wobei Lymphozyten in Kulturmedien mit spezifischen Antigenen, unspezifischen Substanzen oder durch Mischkulturen stimuliert werden.

2.1. Unspezifische, spezifische und unklassifizierte Stimulation

Zur unspezifischen Stimulation wird im allgemeinen PHA benutzt. Es kann auch pokeweed mitogen, Antilymphozytenserum oder Concanavalin A verwendet werden (GRANGER, 1970). Eine spezifische Transformation erfolgt nur dann, wenn die Lymphozyten von einem Organismus stammen, der sich bereits durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion mit diesem Antigen auseinandergesetzt hat. Eine spezifische Transformation ist mit folgenden Antigenen nachgewiesen: Histoplasmin, Tetanustoxoid, Pockenvirus, Candida, Vaccinevirus, Pertussisvaccine, Tuberkulin, Streptolysin O, Diphtherietoxoid (HEINE u. WITKOWSKI, 1968; AURICH, 1969; SCHWENKE, 1970; GRANGER, 1970). In Lymphozytenmischkulturen, die als Histokompatibilitätstest Anwendung finden, erfolgt die Stimulation durch die anisogenetischen Lymphozyten. Sie

kann als sogenannte "one-way-stimulation" erfolgen, wobei die Lymphozyten des Sponders stimulieren aber selbst nicht transformieren. Die Lymphozyten des Sponders werden dazu mit Mitomycin oder Strahlen vorbehandelt (EDLIE u. WITKOWSKI, 1968).

2.2.1. PHA - Wirkung

Die Wirkungsweise von PHA ist nicht geklärt (HEINE u. STOBBE, 1967). Es werden mehrere Teilschritte angenommen, die nach COULSON u. CHALMERS (1964) und LING (1966) wie folgt ablaufen: Zunächst besteht eine Wechselwirkung des kleinen Lymphozyten mit dem Antigen. Es folgt die Produktion von Intermediärsubstanzen und schließlich eine Gamma-Globulin-Synthese bei gleichzeitiger Zellvermehrung. Bei Agammaglobulinämie kommt es zu den gleichen Reaktionen. Es bleibt aber die Gammaglobulinsynthese aus (HIRSCHHORN u. Mitarb., 1963). Das PHA greift wahrscheinlich erst bei der Steigerung der Produktion von Intermediärsubstanzen an (COULSON u. CHALMERS, 1964; LING u. HUSBAND, 1964). So ist auch die Stimulation fötaler Lymphozyten durch PHA möglich (LIN-DAHL-KIESLING u. Mitarb., 1964; JONES, 1969). Unter PHA-Wirkung kommt es nur zu geringer Globulinsynthese (BACH u. HIRSCHHORN, 1963; ELVES u. Mitarb., 1963; CRFANOS u. Mitarb., 1969).

2.2.2. PHA - Angriffspunkt

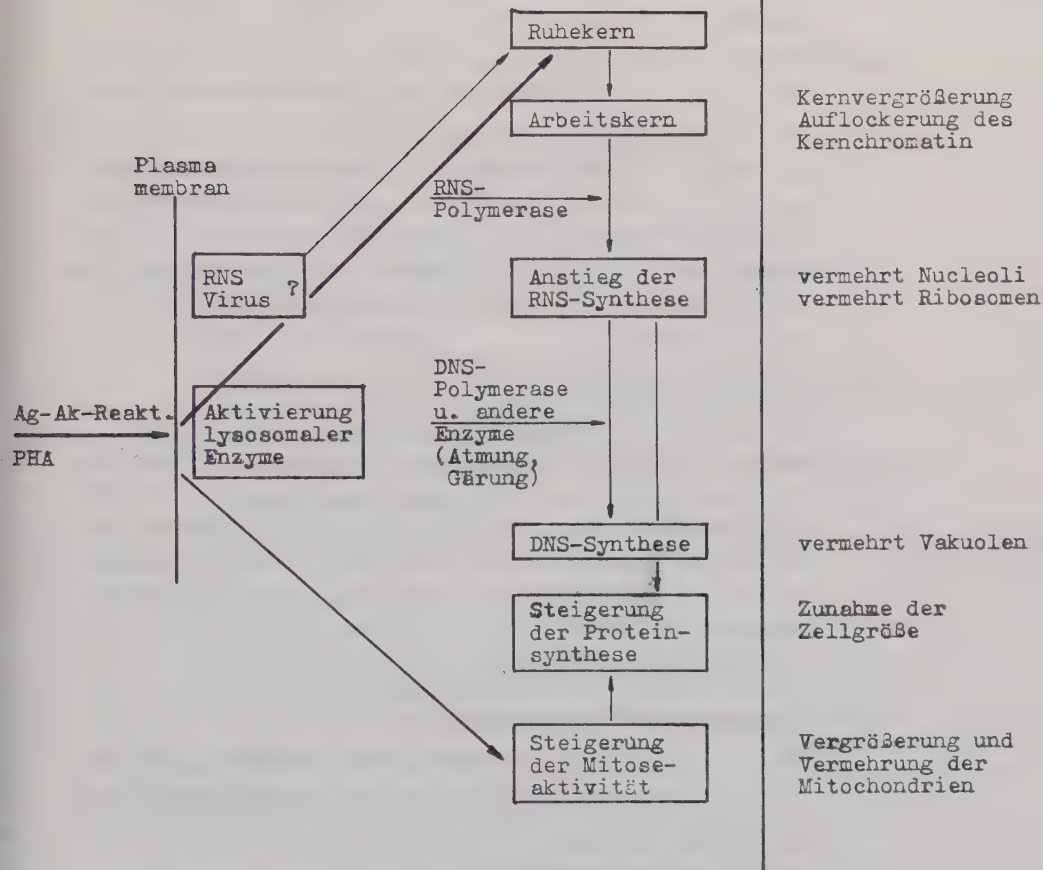
Der Angriffspunkt des PHA an der Zelle ist ebenfalls umstritten. Während MICHALOWSKI u. Mitarb. (1964) durch Beobachtungen mit fluoreszenzmarkiertem PHA zu der Annahme kamen, daß es am Zellkern angreift, beobachtete NOSSAL (1969), daß ein markiertes Antigen an der Oberfläche adaptiert wird, aber nicht in die Zelle eindringt. Ebenso hält es AVERDUNK (1970) trotz beobachteter Zellmembranveränderungen für unwahrscheinlich, daß das Antigen in die Zelle eindringt.

2.2.3. PHA - Einfluß auf Mitosen

Die PHA-Stimulation regt auch die Teilung der Lympho-

biochemisch

morphologisch



zyten an, die in der Mitoserate Ausdruck findet, das heißt im relativen Anteil der Mitosen an der Gesamtzellzahl.

2.3.1. Wirkungsfolgen einer Stimulation:

Vergleich biochemischer und morphologischer Veränderungen

Die Wirkungsfolgen einer Stimulation sind von LILG (1968) und erweitert von AURICH (1971) in einem Schema dargestellt. Die morphologischen Veränderungen sind den biochemischen Vorgängen gegenübergestellt (Abb.2). Nach STEFFEN (1968) tritt die Zunahme der Zellmasse sehr früh auf, noch bevor die DNS-Synthese ansteigt und Zellteilungen auftreten.

2.3.2. Produkte lymphoider Zellen nach Stimulation

Die Produkte lymphoider Zellen aus Kulturen sind von GLADE u. HIRSCHHORN (1970) zusammengestellt worden. Es sind Immunglobuline, Mediatoren der Zellimmunität (cytotoxischer Faktor, Migrations-Inhibitions-Faktor, blastogenesefördernder Faktor und andere Faktoren), Interferon, die Komplementkomponente C'3, Enzyme und Histokompatibilitätsantigen.

3. Lymphozytentransformationstest

3.1.1. Autoradiographische Auswertung

Bei der Auswertung des Lymphozytentransformationstests kann ein sicherer Nachweis der Synthesesteigerung durch autoradiographische Untersuchungen erbracht werden.

3.1.2. Morphologische Auswertung

Vergleichende Beobachtungen (AMBS u.Mitarb., 1969) zeigen, daß die Veränderungen der Zellmorphologie ebenfalls zuverlässige Aussagen ermöglichen. Dabei gelten als Ausdruck der Blastenbildung: Zellvergrößerung, Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zum Plasma, Plasmabasophilie, das Auftreten der Nucleoli im Kern und die Auf-

lockerung der Chromatinstruktur (LING u. HUSBAND, 1964; STOBBE u. Mitarb., 1968; AMBS, 1969; SCHWENKE, 1970; NAGEL, 1970; AURICH u. Mitarb., 1971).

3.2. Anwendungsmöglichkeiten für den Lymphozytentransformationstest nach Schwenke 1970

Die Anwendungsmöglichkeiten des Lymphozytentransformationstests sind von SCHWENKE (1970) in einer Übersicht dargestellt:

1. als Modell für die Lymphozytenforschung
2. als Modell für die Erkennung autoimmunpathologischer Vorgänge bei Autoaggressionskrankheiten
3. als Allergietest
4. als klinischer Funktionstest für die Differentialdiagnose lymphoproliferativer Erkrankungen
5. als Histokompatibilitätstest
6. zur Wirksamkeitsprüfung von immunsuppressiver Therapie
7. zur Chromosomenanalyse

4. Zusammenstellung von Transformationsraten aus der Literatur

Transformationsraten aus der Literatur sind in Tabelle 1 angegeben und zeigen den Schwankungsbereich, der sowohl in der eingeschlagenen Methode als auch in der individuellen Reaktionsbereitschaft der jeweiligen Spender (HANSEN, 1967) begründet ist.

4.1. Transformationsraten bei PHA-Stimulation

Unspezifisch stimulierte Lymphozyten weisen höhere Transformationsraten auf als spezifisch stimulierte. Für die unspezifisch PHA-stimulierten Lymphozyten werden allgemein Transformationsraten zwischen 70 und 90 % angegeben.

4.2. Transformationsraten bei spezifischer Stimulation

Bei der spezifischen Transformation werden Transforma-

Tabelle 1

Tab. 1a Lymphozytentransformation nach PHA-Stimulation

Transformationsrate (%)	Autor	Jahr
70 - 90	LING J. HUSBAND	1964
70 - 90	COOPER u. RUBIN	1965
70 - 91	OPPENHEIM u. Mitarb.	1965
50 - 85	PAPPAS u. SCHEURLEN	1967
85	GERTY u. Mitarb.	1968
70 - 90	AMES	1969
62 - 95	HEINE u. Mitarb.	1969
> 70	KREMER u. Mitarb.	1969
70 - 80	KIRCHNER u. BAUER	1970
55 - 85	ROTHENBERGER u. THIELE	1970
71 - 91	SCHWENKE	1970
68,7 - 85,6 78,89	VERFASSEN	

Tab. 1b Spontantransformation nach spezifischer Stimulation

Stimulus	Transformationsrate (%)	Autor	Jahr
Tuberkulin	8,0	COWLING u. QUAGLINO	1964
	12,0	HEINE u. STOBBE	1968
	4,0	AURICH	1969
	0,5 - 52	SCHURLEN u. Mitarb.	1969
Tetanus- toxin	7,0	COWLING u. QUAGLINO	1964
	6,9	AURICH	1969
Diphtheria- toxoid	6,0	COWLING u. QUAGLINO	1964
Pertussis- vaccine	7,5	AURICH	1969
Typhus- vaccine	4,0	COWLING u. QUAGLINO	1964
allgemein	5 - 55	COOPER u. RUBIN	1965
	5 - 45	SCHWENKE	1970

Tab. 1c "Spontantransformationsraten"

Transformationsrate (%)	Autor	Jahr
< 2	BÖRJESON	1966
< 4	SCHURLEN u. Mitarb.	1968
< 4	HAYEMANN	1969/b
< 4	HEINE u. Mitarb.	1969
4 - 8	KAGERT u. Mitarb.	1969
< 4	SCHWENKE	1970
6	VERFASSEN	

tionsraten zwischen 5 und 45 % beschrieben.

4.3. Sogenannte "Spontantransformation"

Unter der "Spontantransformation" ist der Anteil blastenartiger Zellen zu verstehen, der in Lymphozytenkulturen auftritt, denen keine stimulierende Substanz zugesetzt wurde. Die Transformationsrate ist sehr gering, wenn überhaupt Blastformen auftreten.

Bei PHA-Stimulation treten vermehrt Mitosen auf. Es werden Mitoseraten zwischen 1,4 und 4 % angegeben (OPPENHEIM u. Mitarb., 1965; SCHEURLEN u. Mitarb., 1968; AURICH u. PLENERT, 1969; KIRCHNER u. BAUER, 1970; VERFASSER (3,34).

Der Anteil transformierter Lymphozyten ist in PHA-stimulierten Kulturen nach etwa 72 Stunden am größten (STOBBE u. Mitarb., 1968; AMBS, 1969; SCHEURLEN u. Mitarb., 1969; AURICH u. Mitarb., 1971) und in spezifisch stimulierten Kulturen nach fünf bis sieben Tagen (HEINE u. WITKOWSKI, 1968; AURICH, 1969; SCHEURLEN u. Mitarb., 1969).

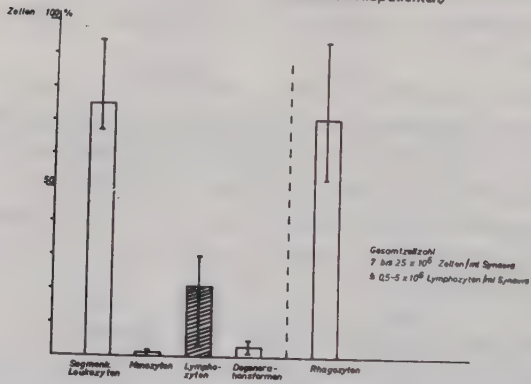
5. Fragestellung für die vorliegende Arbeit:

Vergleichende Untersuchungen von Lymphozytenkulturen aus Synovialflüssigkeiten mit und ohne PHA-Zusatz

Der Lymphozytentransformationstest wird in der Literatur mit Leukozyten und Lymphozytensuspensionen des peripheren Blutes oder mit Lymphozyten aus dem ductus thoracicus bei Tierexperimenten durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit wird erstmals die Transformation der Lymphozyten aus akut entzündlichen Gelenkpunktaten von Patienten mit einer primär chronischen Polyarthritidis (PcP, Rheumatoid-Arthritis) untersucht. Vergleichende Untersuchungen an PHA-stimulierten und sogenannten nichtstimulierten Zellen der Synovialflüssigkeiten von PcP-Patienten sollten dazu dienen, einen

Differentialzellbilder des Ausgangsmaterials

(9 Kniegelenkpunktate von Rheumatoidearthritispatienten)



Hinweis auf die Beteiligung allergischer Vorgänge vom verzögerten Typ bei der Rheumatoid-Arthritis zu erhalten.

6. Material und Methoden

6.1. Patienten

Es wurde frisches Gelenkpunktat von Patienten mit Rheumatoid-Arthritis im akut entzündlichen Stadium verwendet. Davon lag bei einem Patienten ein Rezidiv nach einer Synoviektomie vor und bei einem anderen Patienten eine Rheumatoid-Arthritis bei einem Reiter-Syndrom. Die Patienten wurden mit Chlorochin und Prednison behandelt.

6.2.1. Ansatz der Kulturen mit Punktatflüssigkeiten

Die absoluten Zellzahlen im Erguß lagen in einem Bereich zwischen 10^6 und $2,7 \times 10^7$ Zellen/ml. In den Kulturansatz kamen Zellzahlen zwischen 8×10^5 und 4×10^6 Zellen/ml. Im Differentialzellbild der Synovialflüssigkeit betrug der Lymphozytenanteil 3, 10, 11, 11, 19 und 30 %. Segmentkernige Leukozyten waren zwischen 67 und 94 %, Monozyten zwischen 0 und 2 % und Degenerationsformen zwischen 1 und 5 % enthalten. Innerhalb dieser Zellen fanden sich Kragozyten mit einem relativen Anteil an der Gesamtzellzahl zwischen 53 und 94 %. Siehe auch Abb. 3, von Herrn Dr. Stiehl.

Es wurden zwischen 0,5 und 2 ml Zellsuspension einer Synovialflüssigkeit verwendet und die 4 bis 8,5-fache Menge Parkers oder Eagles Medium zwischen 4,25 und 10,5 ml benutzt. Von den verwertbaren Kulturen wurden 4 ohne PHA angesetzt, und bei 12 Kulturen wurden im Verhältnis zur Zellsuspension etwa 1/3 der verwendeten Menge 0,15 bis 0,4 ml PHA (PHA-M Difco Laboratories, Detroit Michigan USA oder PHA Wellcome Research Laboratories, Beckenham England) zugesetzt. Drei Mal wurde

frisches autologes, drei Mal homologes und zwei Mal Fälbserum zugesetzt. Alle Kulturen erhielten einen Zusatz von 1000 - 1500 E Penicillin und 1000 - 1500 μ Streptomycin pro 15 ml Kulturflüssigkeit. 13 Kulturen erhielten 2,5 bis 4 Stunden vor Abbruch der Kultur einen Colchizinzusatz. Die Kultivierungszeiten betrugen für 4 Kulturen 6 Tage, für 10 Kulturen 5 Tage und für 2 Kulturen 76 Stunden. Der Ansatz der Kulturen geht im einzelnen auch aus Tabelle 3 hervor.

6.2.2. Ansatz der Kulturen des peripheren Blutes Gesunder

Zum Vergleich wurden 10 Kulturen des peripheren Blutes von gesunden Personen ausgezählt. Die Zellzahlen in den Kulturen lagen hier zwischen $7,7 \times 10^5$ und $1,9 \times 10^6$ Zellen/ml. Es wurden je 7,5 ml Eagles Medium, je 2 ml autologes Serum und je 0,2 ml PHA verwendet. Davon 9 mal PHA Difco und 1 mal PHA Wellcome. Bei einer Kultur wurden 2,5 ml Zellsuspension und sonst 2 ml verwendet. Alle Kulturen erhielten 4 Stunden vor Abbruch der Kultur einen Zusatz von 4 mg Colchizin. Die Kultivierungszeit betrug für alle 10 Kulturen 76 Stunden.

6.3. Kultivierungsmethode, Ausstrich, Färbung, Mikroskop

Die Züchtung erfolgte modifiziert nach der von MOORE-HEAD u. Mitarb. (1960) angegebenen Methode, die durch EBERLE (1966) ergänzt wurde. Die Entnahme des Punktaates erfolgte mit Heparin-benetzten Instrumenten. Bei geringem Zellgehalt wurde vorsichtig bei 500 U/Min. zentrifugiert. Die Kultivierung fand bei 37° C bei einem pH-Wert von 7,2 - 7,4 statt. Nach Beendigung der Kulturzeit wurde mit einer Pasteurpipette der Inhalt der Kulturflaschen in spitze Zentrifugengläser gebracht und bei 800 - 900 U/Min. zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und das Sediment in isotone

HIA-Pufferlösung resuspendiert, erneut zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und in hypotone Salzlösung resuspendiert, um die Erythrozyten zu lysieren und eine Aufquellung der Leukozyten zu bewirken. Danach wurde nochmals zentrifugiert und das Sediment mittels Sprit-Technik auf Objektträger gebracht oder ausgestrichen, fixiert und nach Pappenheim gefärbt (ROMEIS, 1968). Die Auswertung erfolgte mit einem Lichtmikroskop (Carl-Zeiß-Jena) bei (12,5 x 40,0/0,65 Planachromat) 500-facher Vergrößerung und einem Meßokular (Carl-Zeiß-Jena).

6.4. Klassifizierung der Zellen des Ausstriches

Die Differenzierung der Zellen erfolgte in Anlehnung an AMBS (1969) und RENNER u. Mitarb. (1969a) nach folgender Klassifizierung:

1. normale Lymphozyten mit chromatindichtem Kern und geringem Plasmasaum
2. transitional-cells (Synonyma: Übergangszellen, aktivierte kleine Lymphozyten): Vergrößerung über 12μ , Auftreten von Nucleolen, relative Zunahme des Plasmas und dessen verstärkte Basophilie und beginnende Auflockerung der Chromatinstruktur
3. "Blasten" (Synonyma (DAMESHEK, 1967): blast-like-cells, Lymphoblast, Haemocytoblast, large pyroninophilic blast, Immunoblast) mit deutlicher Auflockerung der Chromatinstruktur, Größenzunahme und Basophilie des Plasmas.

Hierbei wurde unterteilt in solche, bei denen das Plasma erhalten ist und solche, bei denen Plasma nicht nachweisbar ist, die aber im Vergleich mit den erstgenannten zu den Blastenähnlichen Zellen gehören und möglicherweise durch methodische Einflüsse das Plasma verloren haben. Sie sind nach

Größen unterteilt, kleiner als 12μ und größer als 12μ . Innerhalb der Zellen mit Plasma wurde auch nach Größe (kleiner als 25μ , $25 - 36\mu$ und $36 - 50\mu$) und nach Kerngröße (kleiner als 18μ und größer als 18μ) eingeordnet, wie auch aus Tabelle 3 ersichtlich ist.

4. Mitosen, die größtenteils durch Colchizinwirkung in der Metaphase auftreten.
5. di-, tri-, tetra- und polyploide transformierte Zellen
6. degenerierte Zellen
- 6a Knäuelzellen haben eosinophiles Chromatin, das zu Bändern verdichtet ist mit kontraststarken Aufhellungen dazwischen und basophilen Nucleoli
- 6b Übergangszellen mit den Kriterien der Knäuelzellen und einer Läsion der Kernmembran, aber noch keine deutlichen Kernuntergangsformen
7. degenerierte Zellen: Zellreste, Kernschatten

6.5. Begründung für die Auswahl in der Angabe relativer Zellanteile

Bei der Angabe der relativen Zellanteile wurden die degenerierten Zellen ausgeschlossen und zusätzlich angegeben, da ihr Anteil innerhalb der Kulturen sehr schwankt und neben Kultivierungsbedingungen auch vom Ausgangsmaterial abhängig ist. Die Zahl der geschädigten Zellen nimmt mit dem Alter eines Ergusses zu (SCHWARZ u. Mitarb., 1967). Das trifft gewiß auch für die degenerierenden Zellen zu, die aber einbezogen wurden, da sie sich Blastformen zuordnen lassen und ihr Anteil die Transformation der Lymphozyten nicht beeinflusst (RENNER u. Mitarb., 1969a). Die transitional-cells werden in der Literatur nicht einheitlich eingeordnet (GROPP u. FISCHER, 1964). Sie wurden nicht

Kulturen	Inventar- zweien		Transi- tional- cel's		Placodermatide Zellen		Witaser		Morphoide Zellen		Reparieren's Zellen		Zell- zahl		Transforma- torenrat		Deranierte												
	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %												
1	150	14,0	85	7,9	124	182	133	166	29	3	2	709	66,0	43	4,1	18	1,7	31	37	68	6,3	1073	78,1	86,0	80	74	154	14,4	
2	86	9,6	43	4,8	149	225	161	111	21	1	3	671	75,2	26	2,9	16	1,8	17	34	51	5,7	893	85,6	90,4	70	81	151	16,9	
3	114	11,5	66	6,7	243	171	163	112	22	3	1	735	74,0	40	4,0	9	0,9	11	18	29	2,9	933	81,8	88,5	37	44	81	8,2	
4	125	11,8	61	5,7	311	222	181	49	11	2	2	778	73,1	16	1,5	5	0,5	36	43	79	7,4	1064	82,5	88,2	38	680	718	67,5	
5	136	12,5	70	6,4	264	265	177	66	11	-	4	787	72,4	45	4,1	5	0,5	17	28	45	4,1	1088	81,1	87,5	69	638	707	65,0	
6	237	21,6	111	10,1	322	166	141	9	-	2	-	640	58,4	28	2,6	-	-	59	21	80	7,3	1096	68,3	78,4	595	72	667	60,8	
7	173	16,7	99	9,5	205	126	224	87	11	2	3	658	63,3	41	3,9	3	0,3	36	29	65	6,3	1039	73,8	83,3	300	51	351	33,8	
8	150	14,6	69	6,7	157	123	354	34	20	1	-	689	66,9	70	6,7	6	0,6	35	11	46	4,5	1030	78,7	85,4	229	97	326	31,6	
9	167	16,0	80	7,7	369	117	156	5	-	-	-	647	61,9	22	2,1	9	0,9	60	59	119	11,4	1044	76,3	84,0	245	139	384	36,7	
10	119	11,4	62	5,9	512	104	147	5	1	-	-	769	72,8	16	1,5	8	0,7	50	32	82	7,7	1056	82,7	86,6	162	76	238	22,6	
11	13,97		7,14				68,0							0,79	3,34		6,36							78,89	86,05				35,75

Tab. 2 Differentialabbildungen von Kulturen des peripheren Systems. Die mit * gekennzeichneten Zellen sind in der Zeile 11 stehen die arithmetischen Mittel der Differentialabbildungen.

Kulturen	Lymphozyten		Transitional- cells		Blasenartie "ellen"		Mitosen		Mehrkernige		Zellen		Differenzierung		Zell- zahl		Transforma- toren		Defektierte		Zeit min					
	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %						
1	692 66,5	13 1,2	215 31	28 1	-	-	35,2	-	-	-	-	-	-	1	1	0,1	1041	32,5	33,5	139	4 143 13,7	4,0 K	2,0 0,5			
2	742 71,4	21 2,0	204 9	26 3	-	-	242 23,3	-	-	-	-	-	-	34	34	3,3	1039	26,6	28,6	132	8 140 13,5	4,0 H	2,0 0,5			
3	5 0,4	8 0,7	118 80	550 111	3	2	866 74,5	10 0,8	5 0,4	-	-	-	-	245 23	268 23,2	11,62	98,7	99,6	270 260	530 45,6	3,5	-	0,15			
4	157 35,1	24 2,3	133 195	426 10	4	-	774 74,5	30 2,9	1 0,1	-	-	-	-	47 6	53 5,1	1037	82,6	84,9	153 24	177 17,1	1,5 A	3,0 0,4				
5	48 11,4	7 1,7	220 44	73 11	6	-	354 84,4	1 0,2	-	-	-	-	-	9 2,1	1	1	0,2	420	86,3	88,6	85 50	135 32,1	-	-	0,15	
6	113 30,7	23 2,7	107 193	135 232	42 56 13	840 79,5	-	23 2,2	5 0,5	8 0,8	28 2,6	5 6	11	1,0	1057	86,6	89,3	45 250	295 27,4	-	K	2,0 0,5	-	-	0,15	
7	25 5,1	11 2,2	68 163	103 22	54 13 10	433 87,7	-	10 2,0	-	-	15 3,0	-	-	66 17	83 7,6	1079	84,3	87,3	205 64	263 24,6	2,5 A	2,0 0,5	-	-	0,15	
8	162 14,7	11 1,0	516 142	163 15	-	-	836 76,1	6 0,5	1 0,1	-	-	-	-	82 27	89 8,3	1072	78,8	84,1	140 21	161 15,0	2,5 H	2,0 0,5	-	-	0,5	
9	170 15,9	57 5,3	403 236	85 10	5	-	739 68,9	16 1,5	1 0,1	-	-	-	-	53 6	59 3,8	1030	63,9	68,5	345 33	378 36,7	3,0 C	-	-	0,5		
10	325 31,5	47 4,6	465 101	45 6	2	-	619 60,1	-	-	-	-	-	-	18 68	86 7,9	1083	84,7	90,3	510 220	730 67,3	3,5	-	-	0,5		
11	105 9,7	60 5,6	400 170	215 46	-	-	831 76,7	-	1 0,1	-	-	-	-	10 0,9	340 54	394 34,0	1157	96,2	97,4	55 460	515 44,5	3,5 H	1,8 0,5	-	-	0,5
12	90 2,6	14 1,2	85 59	443 88	5 1	-	681 58,8	17 1,5	9 0,8	0,2	-	-	-	0,72		7,88	76,21	78,75			39,15					
13	1-12 21,25	2,54					66,38	0,62	0,48	0,06	0,07	0,08	0,86			9,11	85,56	88,29			32,28					
14	3-12 11,71	2,73					74,12	0,74	0,56	0,07	0,08	0,86	0,86													
15	37 6,5	11 1,3	235 172	71 41	-	-	519 91,4	-	1 0,2	-	-	-	-	-	-	-	568	91,6	93,5	50 90	140 24,6	3,5 A	1,2	-	-	
16	390 34,4	65 6,4	430 134	1	-	-	565 93,7	-	-	-	-	-	-	35 1	36 3,5	1016	59,2	65,6	125 14	133 13,7	3,0 C	-	-	-	-	
17	27 2,6	13 1,3	262 6	59 460	- 120	-	307 89,0	-	-	-	-	-	-	94 18	72 7,1	1019	96,1	97,4	13 190	203 17,7	4,0	-	-	-	-	
18	71 6,0	12 1,0	9 5	275 200	- 14	-	801 68,3	-	20 1,7	0,3	-	-	-	10 0,9	65 89	254 21,7	1172	93,0	94,0	310 325	635 44,7	3,5	-	-	-	
19	1-16 13,03	2,57					68,62	0,46	0,48	0,08	0,08	0,59	0,59			7,93	78,40	80,37			28,88					
20	3-16 11,90	2,71					74,49	0,53	0,53	0,07	0,06	0,68	0,68			8,81	85,39	88,10			31,71					
21	13-16 12,38	2,64					76,10	-	0,48	0,08	0,02	0,72	0,72			8,98	84,98	87,67			28,10					

Tab. 3 Differentialzellbilder der Kulturen der Punktatfusioiten. Die Analyse 1 und 2 wurden 76 Stunden, 3 bis 5 sechs Tage und 6 bis 12 fünf Tage mit Zusatz von PHA kultiviert. Der Kulturenzusatz 13 wurde sechs Tage und die Analysen 14 bis 16 wurden fünf Tage ohne Zusatz von PHA kultiviert. Unter "g 1-12" sind die prozentualen Durchschnitte der Kulturenzusätze bei 76 Stunden angegeben. Unter "g 13-16" stehen die relativen Durchschnitte der Kulturenzusätze bei 76 Stunden angegeben. Unter "g 17-18" stehen die prozentualen Durchschnitte der Kulturenzusätze ohne PHA-Zusatz. In der Spalte "Serum" steht A: autologes Serum, B: homologes Serum und C: Kalberserum.

einbezogen ^{Wie} bei FISCHER u. GROPP (1964) sowie SCHEURLEN u. Mitarb. (1968), da auch eine Auflockerung der Chromatinstruktur und Übergang zu histiozytären, epitheloiden Formen in unstimulierten Kulturen erscheinen und normale Lymphozyten nach 72 Stunden in der Kultur eine Kernvergrößerung aufweisen (AMBS u. Mitarb., 1969).

7. Ergebnisse

Bei den Werten der Kontrollkulturen des peripheren Blutes gesunder Spender betrug das arithmetische Mittel der Transformationsraten 78,89 % und das der Mitoseraten 3,34 % (Siehe auch Tabelle 2). Das entspricht den Werten aus der Literatur. Ebenso der Anteil degenerierter Zellen mit durchschnittlich 35,75 % und bei den Kulturen der Synovialflüssigkeiten mit durchschnittlich 31,07 %. RENNERT u. Mitarb. (1969b) geben 10 - 30 % am 3. Kulturtag und abhängig von den Kulturbedingungen an.

Eine Kultur ohne PHA-Zusatz wurde ausgezählt, in der sich eine "Spontantransformation" von 6 % ohne Mitosen fand.

Innerhalb der blastenartigen Zellen sind solche ohne und mit nachweisbarem Plasma kleiner als 25μ am häufigsten. Zellgrößen von 36 bis 50μ treten nur vereinzelt auf, insbesondere solche mit einer Kerngröße über 18μ . Das trifft für die Kulturansätze des peripheren Blutes Gesunder genau so zu wie für die Kulturansätze von Synovialflüssigkeiten Pcp-Kranker.

Von 9 Kniegelenkspunktaten waren 6 Punktate mit insgesamt 16 Kulturansätzen verwertbar. Die restlichen enthielten nur noch Zellreste. In den 16 verwertbaren Kulturansätzen trat eine hohe Transformationsrate zwischen 26,6 und 98,9 % mit einem arithmetischen Mittel von 78,40 % auf. Die beiden Kulturen mit

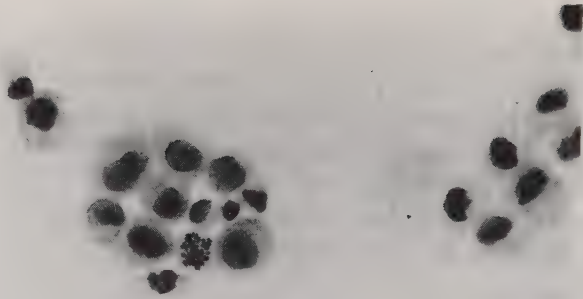


Abb. 4

Blastenartige Zellen einer Kultur peripherer Lymphozyten
und eine Mitose

Vergrößerung 420-fach

Färbung nach Pappenheim

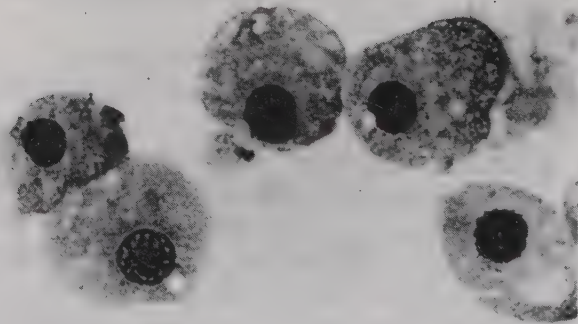


Abb. 5

Blastformen und eine Knäuelzelle (Punktatkultur 15)

Vergrößerung 830-fach

Färbung nach Pappenheim

Abb. 6

Lymphozyt und blastenartige Zelle (Punktatkultur 16)

Vergrößerung 830-fach

Färbung nach Pappenheim

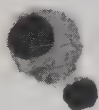
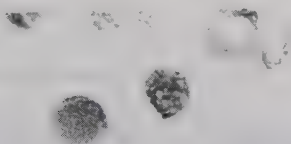


Abb. 7

50 μ große blastenartige Zelle (Punktatkultur 3)

Vergrößerung 830-fach

Färbung nach Pappenheim



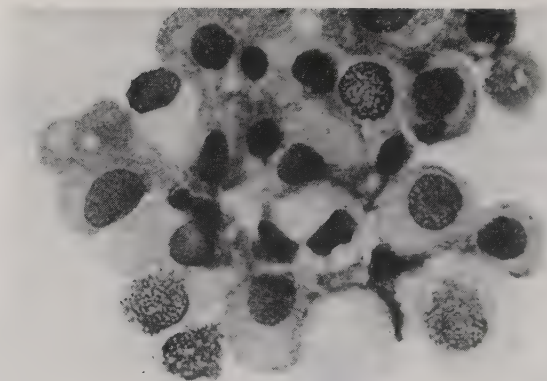


Abb. 8

Blastformen und degenerierende Zellen (Punktatkultur 16)
 Vergrößerung 830-fach
 Färbung nach Pappenheim

Abb. 9

Blastenartige Zellen mit
 kleinen Vakuolen im Zell-
 plasma, eine degenerieren-
 de Knäuelzelle (Punktat-
 kultur 15)
 Vergrößerung 830-fach
 Färbung nach Pappenheim



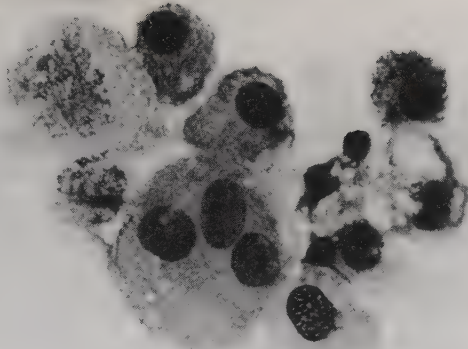
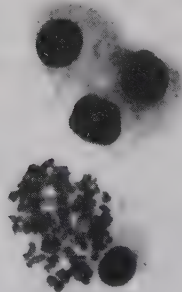


Abb. 10

- 1 Lymphozyt
 - 2 triploide Zelle
 - 3 u. 4 degenerierende Zellen
 - 3 Knäuelzelle
 - 4 Übergangszelle (Punktatkultur 16)
- Vergrößerung 830-fach
Färbung nach Pappenheim

Abb. 11

- Mitose, daneben ein
Lymphozyt und 3 Blast-
formen (Punktatkul-
tur 4)
- Vergrößerung 830-fach
Färbung nach Pappenheim



niedriger Transformationsrate von 26,6 % und 32,3 % waren nur 76 Stunden kultiviert. Werden nur die Kulturen mit längerer Kulturzeit von 5 bis 6 Tagen berücksichtigt, die für spezifische Stimulation optimal ist, traten Transformationsraten zwischen 59,2 und 98,9 % mit einem arithmetischen Mittel von 85,39 % auf. Diese hohen Transformationsraten sind dabei nicht von Serum oder PHA-Zusätzen abhängig.

Die Kulturen mit PHA-Zusatz weisen ein arithmetisches Mittel ihrer Transformationsraten von 85,56 % auf, wobei die beiden 76-Stunden-Kulturen ausgenommen sind. 4 Kulturen ohne PHA-Zusatz haben ein arithmetisches Mittel ihrer Transformationsraten von 84,98 %. Siehe auch Abb. 12.

Mitosen traten nur in 6 Kulturansätzen auf und zu einem geringeren Prozentsatz als in den Kulturen des peripheren Blutes Gesunder. Von den verbleibenden 10 Kulturansätzen waren 4 ohne PHA-Zusatz und 3 ohne Colchizineinwirkung. Es bleiben 3 Kulturansätze ohne Mitosen. Dafür können wir keine befriedigende Erklärung vorlegen. Zu ihnen gehören die beiden 76-Stunden-Kulturen. Möglicherweise hängen die Schwankungen der Mitoseraten von Kulturbedingungen, vor allem von der Ausgangszahl der Lymphozyten, ab (AURICH u. PLENERT, 1969). WALKER u. FOWLER (1965) geben Zellzahlen von mehr als 10^6 Zellen/ml als hemmend für die Teilung an. NAGEL (1970) gibt den Gehalt an Granulozyten im Kulturansatz an und hält sie für Mitoseinduktoren.

Die Ergebnisse der Kultivierung der Punktatflüssigkeiten sind aus der Tabelle 3 ersichtlich.

Diskussion

8. Anwendungsmöglichkeit des Lymphozytentransformationstests für die PcP

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit Immunreaktionen vom verzögerten Typ bei der PcP nachweisbar sind. Eine Anwendung des Lymphozytentransformationstests von Gelenkpunktaten als klinischer Funktionstest ist noch verfrüht. Es liegen darüber zu wenige Vergleichsuntersuchungen sowohl seitens der PcP als auch von anderen Gelenkerkrankungen vor. Der Lymphozytentransformationstest ist neben dem Intracutantest, dem zytotoxischen Test und der Inhibition der Macrophagenmigration eine Methode zur Beurteilung der Immunreaktion vom verzögerten Typ (WARNATZ, 1969; ROTHENBERGER u. THIELE, 1970a u.b). Möglicherweise kann er bei der PcP einmal in der Diagnostik und Verlaufskontrolle Verwendung finden. Zur Zeit dient er vorwiegend der Pathogeneseforschung.

9. Pathogenese der PcP

Die gegenwärtigen Ansichten zur Pathogenese der PcP, die noch nicht in allen Einzelheiten als geklärt anzusehen ist, sollen hier kurz zusammengefaßt werden:

Die Diskussion beruht im wesentlichen auf einer Hypothese von HOLLANDER u. Mitarb. (1965). Im folgenden wird auf sie zurückgegriffen unter Berücksichtigung anderer Autoren wie DAVIS, 1966; EYQUEM, 1966; NORTON u. ZIFF, 1966; GEILER, 1969a, 1970. Die PcP spielt sich morphologisch faßbar hauptsächlich an den Gelenken ab, obgleich sie eine mesenchymale Allgemeinerkrankung ist. Die auslösende Noxe ist noch unbekannt. Es werden Bakterienbestandteile,

Mycoplasmen, Viren, alterierte körpereigene Substanzen und alteriertes Ig-G-Globulin diskutiert (DAVIS, 1966; EYQUEM, 1966; HARTL, 1967; KEITEL, 1969). Durch die unbekannte Primärnoxie kommt es physikalisch oder immunologisch (EYQUEM, 1966) zur Schädigung von physiologisch vorhandenem Ig-G-Globulin (7-S-Globulin), dem an Menge und Bedeutung wichtigsten Immunglobulin des Serums. Das geschädigte Ig-G-Globulin wirkt nun selbst antigen (autoantigen) und induziert die Synthese von Antikörpern, die zu den Ig-M-Globulinen (19-S-Globulinen) gehören. Diese Ig-M-Antikörper sind Autoantikörper und werden als Rheumafaktoren bezeichnet. Sie werden in Plasmazellen des RES, besonders aber in Plasmazellen der Synovialmembran gebildet. HOLLANDER (1965) und EYQUEM (1966) stellten fest, daß der Rheumafaktor kein einheitlicher Faktor ist, sondern aus einem Faktorenkomplex besteht. Zwischen dem alterierten Ig-G-Globulin und den Rheumafaktoren entstehen - wahrscheinlich unter Komplementverbrauch - Immunkomplexe mit einer Sedimentationskonstanten von 22 S (DAVIS, 1966; EYQUEM, 1966; HEDBERG, 1967; GEILER, 1969a; STIEHL u. GEILER, 1970).

Die Immunkomplexe und verschiedene Immunglobuline können von segmentkernigen Leukozyten und Macrophagen phagozytiert werden. Darauf haben zuerst unabhängig von einander HOLLANDER u. Mitarb. (1965) und DELBARRE u. Mitarb. (1964) hingewiesen. Es treten dabei Zellen mit zytoplasmatischen Einschlüssen auf, die als "RA-cells", "Rhagozyten" oder "Hollander-Zellen" bezeichnet werden. Diese Zellen sind nicht spezifisch für die Pcp (ASTORGA u. BOLLET, 1964; BOSSINAZ u. FELLMANN, 1967; VOJTISEK, 1967; VAUGHAN u. Mitarb., 1968), geben jedoch gemeinsam mit der Ge-

samtzellzahl und der Leukozytenzahl der skuten Ergußflüssigkeit wichtige diagnostische Hinweise auf eine PcP (HÄNTZSCHEL u. STIEHL, 1968). Nur ein Teil der zytoplasmatischen Einschlüsse entspricht Immunglobulinen und Immunkomplexen. Sie sind mit immunhistochemischen Methoden mehrfach nachgewiesen worden (ASTORGA u. BOLLET, 1964; RAWSON u. Mitarb., 1965; WILLIAMSON u. LING, 1965; BLOCH u. Mitarb., 1966; ZUCKER-FRANKLIN, 1966; KRASSININE u. Mitarb., 1966; MITROVIC u. Mitarb., 1967). Wenn die Rhagozyten zerfallen, werden lysosomale Enzyme frei (JACOX u. FELDMANN, 1955; ASTORGA u. BOLLET, 1964; HARRIS u. Mitarb., 1969), welche die immunologisch ausgelöste Entzündung unter Mitwirkung von Komplement (LETTERER, 1969; WILLBOUEHBY u. Mitarb., 1969) unterhalten und potenzieren (GEILER, 1969a).

Durch immunhistochemische Untersuchungen (NOWOSLAWSKI u. BRZOSKO, 1967; GEILER, 1969b u. 1971) konnte gezeigt werden, daß nur der kleinere Teil der in der Synovialmembran erfaßten Immunglobuline Rheumafaktorspezifität besitzt. Diese Tatsache schränkt die Bedeutung des Rheumafaktors und der 22-S-Komplexe für die Pathogenese der PcP ein. Deshalb erhebt sich die Frage, gegen welches Antigen die bei aktiver PcP in größter Menge in der Synovialmembran synthetisierten Antikörper der Klassen IgG, IgA und IgM gerichtet sind. Eine gültige Antwort gibt es zur Zeit nicht. Manche Befunde weisen auf das Kollagen hin.

Neben dieser Wirkung humoraler Antikörper läßt sich aus dem morphologischen Befund der rheumatoiden Synovialis und aus dem experimentellen Modell der Adjuvansarthritis der Ratte (KEITEL, 1969) darauf schließen, daß auch die zelluläre Sensibilisierung eine

wesentliche Bedeutung im Rahmen der Immunpathogenese der PcP hat. Hinweise dafür lassen sich aus folgenden Befunden ableiten. GLEN u. JASANI (1968) wiesen einen erhöhten RMS-Gehalt in peripheren Lymphozyten bei PcP nach. SCHEIFFARTH u. WARMATZ (1968) konnten in Kulturen peripherer Blutlymphozyten eine erhöhte Transformationsrate durch Stimulation mit homogenisierter Synovia beobachten. ROTHENBERGER u. THIELE (1970) kamen mit dem Macrophagen-Migrations-Inhibitions-Test mit peripheren Blutleukozyten bei PcP-Patienten zu positiven Ergebnissen.

10. Einflüsse auf die Höhe der Transformationsrate

Bei der spezifischen Transformation in Kulturen des peripheren Blutes treten Transformationsraten auf, die zwischen 5 und 45 % liegen, wie bereits aufgeführt wurde. Das wird so erklärt, daß die Lymphozyten im peripheren Blut nicht einheitlich auf ein spezifisches Antigen reagieren, da im peripheren Blut Lymphozyten mit verschiedenen Ag-Informationen zirkulieren. Nach den Vorstellungen von COULSON u. CHALMERS (1964) treten bei Stimulation mit PHA wesentlich höhere Transformationsraten auf, da es sich um eine unspezifische Steigerung des Stoffwechsels der Lymphozyten handelt.

Die Transformationsraten der eigenen Untersuchungen mit einer durchschnittlichen Höhe von 84,98 % ohne PHA-Zusatz liegen weit über den bisher beobachteten Transformationsraten von 5 bis 45 % für spezifische Transformation.

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die auf die Höhe der Transformationsraten und bei spezifischer Transformation auch auf die Antikörperbildung Einfluß haben. Dazu gehören die Antigenmenge und die Verweil-

dauer des Antigens, Einflüsse durch Plasmafaktoren und durch Phagozyten und die Zellzahlen pro Milliliter in der Kultur.

10.1. Antigenmenge, Größe und Verweildauer PHA-Difco und PHA-Welcome

NOSSAL (1969) stellt eine Abhängigkeit der Antikörperbildung von der Antigengröße, Dosis und Verweildauer fest. GÖTZ (1968) zeigt, daß bei Dermatophyteninfektionen ein positiver Ausfall des Versuches von der Trichophytinkonzentration abhängig ist. SØRENSEN u. Mitarb. (1969) zeigen die Abhängigkeit der Transformationsrate von der Tuberkulinmenge, die der Kultur zugesetzt wird. Bei der unspezifischen Stimulation ist der Grad der Transformation von der PHA-Konzentration abhängig (Mc KINNEY, 1964; SIMONS u. Mitarb., 1968). KAY (1968) gibt für PHA-Welcome höhere Transformationsraten an als für PHA-Difco, allerdings ohne einen Signifikanznachweis. Eigene Untersuchungen ergaben keine Unterschiede (siehe Tabelle).

10.2. Plasmaeinfluß

Da alle Kulturen Synovia aus dem Punktat enthielten, könnte eine Komponente des Serums wirksam sein. COOPERBAND u. Mitarb. (1970) fanden eine Abhängigkeit ohne Unterschied ob autologes, homologes oder heterologes Plasma zugesetzt wurde. GERY u. Mitarb. (1968) und HEINE u. WITKOWSKI (1968) fanden bei Zusatz von Kälberserum erhöhte Transformationsraten. PAPPAS u. SCHEURLEN (1968) fanden, daß Plasma Hodgkin-Kranker zu einer Verminderung der Transformationsrate führt. Dem Plasma PcP-Kranker kommt eine phagozytosefördernde Wirkung zu. GASPARDY (1964) und

GAIROT u. KINDMARK (1969) diskutieren einen phagocytosis promoting factor im Plasma und lokalisieren ihn an das C-reaktive Protein. Das gleiche fanden GAY u. GEILER (1970) in der Synovialflüssigkeit FeP-Kranker. Es bleibt die Frage zu diskutieren, ob eine Steigerung der Phagozytose Einfluß auf die Steigerung der Transformationsrate hat, oder ob es auch noch Plasmakomponenten gibt, die direkt auf die Transformationsrate wirken.

10.3. Einfluß durch Phagozyten

Der Einfluß von Phagozyten auf die Lymphozytentransformation wird noch diskutiert. GOUGH u. Mitarb. (1965), BAIN u. LOWENSTEIN (1966), JONES (1966) halten autologe Granulozyten für notwendig, andere, wie BRIDGES u. Mitarb. (1964), ELVES (1967) und HAVEMANN (1969a), setzen ihre Anwesenheit nicht voraus. Die Macrophagen nehmen das Antigen auf, zerlegen es in wirksame und für Lymphozyten empfindliche Bestandteile (MOSSAL, 1969; SCHEIFFARTH u. WARMATZ, 1970). HAN u. JOHNSON (1960) beobachteten elektronenmikroskopisch, daß Macrophagen an Lymphozyten Antigen abgeben. Das stimmt mit der Beobachtung von HAVEMANN (1969a) überein, daß die Transformationsrate sich vermindert, wenn man statt Leukozyten des peripheren Blutes gereinigte Lymphozytensuspensionen verwendet. Dabei ist zu berücksichtigen, daß auch kleine Lymphozyten phagozytosefähig sind, wie es HAN u. JOHNSON (1960) elektronenmikroskopisch und TREPEL u. Mitarb. (1966), CHESSIN u. Mitarb. (1968) und HUGHES (1968) lichtmikroskopisch beobachten konnten. JOOS u. Mitarb. (1969) fanden bei der Maus, daß neutrophile Granulozyten am stärksten zur Phagozytose fähig sind, ihnen folgen monozytoide Zellen, große lymphoide Zellen und in geringem Maße auch kleine Lymphozyten. SCHNEIDER (1969)

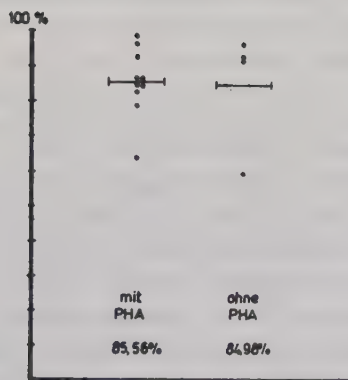


Abb. 12 Vergleich der Transformationsraten mit und ohne PHA-Zusatz von Punktatkulturen

und HUMPHREY u. WHITE (1970) halten den Weg des Antigens über Macrophagen für den Regelfall, aber eine direkte Antigenaufnahme durch Lymphozyten auch für möglich.

10.4. Einfluß durch große Zellzahlen

AURICH u. PLENERT (1969) geben als optimale Zellzahl für den Kulturansatz 3 bis 5×10^6 Lymphozyten/ml an. Darüber liegende Zellzahlen vermindern die Lymphozytentransformation. Liegen die Zellzahlen pro Milliliter darunter, lassen sich die Lymphozyten oft nicht kultivieren.

11.1. Gegenüberstellung der Ergebnisse mit und ohne PHA-Zusatz

Bei den eigenen Untersuchungen treten in allen Kulturen sehr hohe Transformationsraten mit einem Durchschnittswert von 78,40 % auf. Der Durchschnittswert der Untersuchungen mit optimaler Kultivierungszeit für spezifische Transformation beträgt 85,39 %. Es ist bemerkenswert, daß kein Unterschied durch zugefügte Substanzen ersichtlich ist. AURICH (1969) zeigt, daß bei Stimulation mit mehreren Substanzen kein additiver Effekt auftritt und daß die Transformationsrate gleich derjenigen ist, die von den einzelnen stimulierenden Substanzen die höchste Transformationsrate aufweist. Die Gegenüberstellung der Durchschnittswerte von PHA-stimulierten Kulturen mit 85,56 % und von "unstimulierten" Kulturen ohne PHA-Zusatz mit 84,98 % zeigt, daß die Lymphozyten im Kulturansatz offensichtlich spezifisch stimuliert sind und daß eine spezifische Transformation in einer Höhe auftritt, wie sie bisher noch nicht beschrieben wurde.

11.2. Deutung der hohen Transformationsraten der eigenen Untersuchungsergebnisse

HEINE u. Mitarb. (1969) bezeichnen die in-vitro-Transformation als eine ungestörte Sekundärreaktion. Bezüglich der genannten Einflußfaktoren auf die Höhe der Transformationsrate, wie Antigenkonzentrationen, Verweildauer, Plasmafaktoren, Phagozyten und Zellzahlen liegen offensichtlich optimale Bedingungen vor durch die starke Konzentration der Antigen-Antikörper-Reaktionen auf die Gelenke bei der PcP. Die Lymphozyten der Gelenkflüssigkeit sind im Unterschied zum peripheren Blut wahrscheinlich alle oder nahezu alle spezifisch stimuliert und immunologisch aktiv (LING u. HUSBAND, 1964; HUMPHREY u. WHITE, 1970). Es handelt sich um einen immunologisch hochaktiven Zustand in der Gelenkflüssigkeit, der zur Erhöhung der Transformationsrate und zur Steigerung der Antikörpersynthese führt (NOSSAL, 1969).

Die hohe Transformationsrate von 85,39 % bei den eigenen Untersuchungen von Gelenkergüssen erhöht sich auf 88,10 %, wenn die transitional-cells einbezogen werden. Aber auch die verbleibende Zahl kleiner Lymphozyten können immunologisch aktive Zellen sein, da sich aus den "Blasten" nach der immunologischen Information durch eine Transfer-RNS-wieder kleine Lymphozyten bilden können (CARON, 1965; LING, 1968; BRITTINGER u. KÖNIG, 1969; POLGAR u. KIBRICK, 1970). Sie bleiben als memory-cells erhalten. Welches die stimulierende Substanz ist, bleibt bei den eigenen Versuchen offen. Sie ist aber in der Synovialflüssigkeit enthalten und kommt mit ihr in die Kultur, oder die Stimulation erfolgt bereits in vivo in

der Synovialmembran oder von Substanzen der Synovialflüssigkeit aus, die auch in vitro noch wirksam sind.

12. Untersuchungen der spezifischen Transformation bei PcP mit peripherem Blut aus der Literatur

In der Literatur gibt es Untersuchungen über die Allergie vom verzögerten Typ bei der PcP bisher nur mit Lymphozyten des peripheren Blutes. Wenn sich die Antigen-Antikörper-Reaktionen bei der PcP auch auf die Gelenke konzentrieren, gibt es Hinweise dafür, daß spezifisch stimulierte Lymphozyten in das periphere Blut gelangen. Nach der Einteilung von SERCARZ u. COONS (1961) handelt es sich um die Y-Zellen.

12.1. Stimulierte Lymphozyten haben, wie oben ausgeführt, einen erhöhten RNS-Gehalt, den GLAN u. JASANI (1968) bei PcP-Patienten in peripheren Lymphozyten nachwiesen.

12.2. Transformation peripherer Lymphozyten bei PcP:

12.2.1.1. von Scheiffarth und Warnatz 1968

SCHIFFARTH u. WARNATZ (1968) konnten in Kulturen peripherer Blutlymphozyten von PcP-Patienten eine durchschnittliche Transformationsrate von 17,9 % durch Stimulation mit einem Synovialisextrakt beobachten. Die Autoren geben mit dem Lymphozytentransformationstest eine Sicherheit von 86 % an gegenüber dem Rheumafaktor, den sie mit einer Sicherheit von 72 % und späterem Positivwerden angeben. Als Grenze gilt eine Transformationsrate von 10 %. Darüber liegende Transformationsraten treten sonst nur bei Periarteriitis nodosa und Lupus erythematosus auf. Allerdings lassen sich die

Lymphozyten dieser Kulturen auch mit einem gesunden Synovialisextrakt stimulieren.

12.2.1.2. von Rothenberger und Thiele 1970

Im Gegensatz zu den Beobachtungen von SCHEIFFARTH u. MARKATZ (1968) stehen die Ergebnisse von ROTHENBERGER u. THIELE (1970b), die nur Transformationsraten unter 1 % feststellten. Sie stimulierten mit Homogenaten von Synovialmembranen, die nach Synoviektomien tiefgekühlt aufbewahrt waren. Sie benutzten nur einige Milligramm des Stimulans für eine mehrere Milliliter umfassende Kultur. Es ist möglich, daß in dieser Methode das negative Ergebnis begründet ist, da die Höhe der Transformationsrate entscheidend von der Antigenmenge abhängig ist, wie bereits näher ausgeführt wurde.

ROTHENBERGER u. THIELE (1970b) kamen durch andere Untersuchungen mit dem Macrophagen-Migrations-Inhibitions-Test zum Nachweis einer Hemmung durch periphere Lymphozyten von PcP-Patienten und halten diesen Test für empfindlicher als den Lymphozytentransformationstest.

12.2.2.1. von Williamson und Ling 1965

WILLIAMSON u. LING (1966) führten den Lymphozytentransformationstest mit peripheren Blutlymphozyten durch und stimulierten mit aggregiertem Gammaglobulin. Dabei trat keine erhöhte Transformation auf.

12.2.2.2. von Kacaki und Mitarbeiter 1969

KACAKI u. Mitarb. (1970) kamen beim Lymphozytentransformationstest mit peripheren Blutlymphozyten und Stimulation mit normalem und aggregiertem Gammaglobulin zu Transformationsraten zwischen 4 und 8 %, die die Verfasser noch zum Bereich der "Spontantransformation" zählen.

Aus den Untersuchungen von WILLIAMSON u. LING (1966) und von KAKAKI u. Mitarb. (1970) läßt sich schließen, daß aggregiertes Gammaglobulin, wenn es überhaupt an der Stimulation der Lymphozyten teil hat, nicht allein stimulieren kann.

12.3. Gegenüberstellung der eigenen Untersuchungen und der Mitteilungen aus der Literatur

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen sind durch die Höhe der Transformationsraten ungewöhnlich. Da die bisher vorliegenden Mitteilungen von Blutlymphozyten herkommen, ist ein Vergleich nicht ohne weiteres möglich, da die Lymphozyten der Synovia aus einem hochaktiven immunologischen Milieu stammen. Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen bestätigen allergische Vorgänge vom verzögerten Typ bei der PcP. Eine Beteiligung der Lymphozyten des peripheren Blutes an den immunologischen Reaktionen vom verzögerten Typ läßt sich auf Grund einiger Mitteilungen aus der Literatur annehmen. Beim Lymphozytentransformationstest mit Lymphozyten des peripheren Blutes liegt die Schwierigkeit in der Unkenntnis der antigenen Substanz für die Stimulation. Die Frage nach der stimulierenden Substanz bleibt bei den eigenen Versuchen noch offen. Man kann vermuten, daß sie enthalten ist.

13. Einflüsse auf eine in-vivo-Transformation

Es stellt sich die Frage, weshalb so hohe Transformationsraten in vitro ohne Zusätze zum Kulturanatz auftreten, dagegen die Zellen im frischen Punktat keine solchen Transformationserscheinungen aufweisen. Wenn Lymphozyten im frischen Gelenkpunktat einer akuten PcP bis zu 30 % auftreten, müßten davon 80 bis 90 % Transformationserscheinungen aufweisen. Das ist aber nicht der Fall. Es sind deshalb Hemmfaktoren oder Rückkopp-

lungsmechanismen anzunehmen. NOSSAL (1969) nimmt einen feed-back-Mechanismus der Antikörper auf das Knochenmark an. Da die perivaskulären Infiltrate von Lymphozyten und Plasmazellen im Synovialgewebe einen an Lymphfollikel mit Keimzertren erinnernden Aufbau zeigen (ROTHENBERGER u. THIELE, 1970a; ZEITLHOFFER, 1969; ZIFF, 1969), wäre auch innerhalb des Synovialgewebes ein feed-back-Mechanismus denkbar. Zunächst besteht nach NOSSAL (1969) eine positive Rückkopplung durch Ig-M-Globulin, später tritt dann eine negative Rückkopplung durch Ig-G-Globulin auf.

Möglicherweise existieren in vivo auch Inhibitorsubstanzen. BACHI u. Mitarb. (1969) fanden beispielsweise bei Zugabe homologer RNS zu PHA-stimulierten Kulturen eine Verminderung der Transformationsrate. Da im Gelenkerguß bei aktiver PcP die Zellzahl über 10^6 /ml ansteigt und nach WALKER u. FOWLER (1965) so hohe Zellzahlen hemmend auf die Teilung wirken, könnte auch dieses Phänomen als feed-back-wirken. Unter Umständen wird die Transformation in vivo auch durch die Corticoidtherapie verhindert, unter der die punktierten Patienten standen. Der Zusatz von Prednison zu stimulierten Kulturen vermag die Transformationsrate zu senken (GROPP u. FISCHER, 1966; DRINGS u. Mitarb., 1970). SCHEIFFARTH u. WARNATZ (1968) fanden jedoch keine Hemmung der Lymphozytentransformation des peripheren Blutes, wenn diese Patienten unter Corticoidbehandlung standen.

Der akute Gelenkerguß bei der PcP besteht zum größten Teil aus phagozytierenden segmentkernigen Leukozyten. Sie zerfallen bei der Züchtung in vitro und dabei werden möglicherweise viele antigene Substanzen frei, die einem geringeren Teil, nicht alle zu etwa gleicher Zeit,

zugrunde. Es ist möglich, daß der Vorgang durch den cytotoxischen Effekt lymphoider Zellen (BRAUNSTEINER u. Mitarb., 1963; AVERDUNK, 1967; HEDBERG, 1967; FUMAROLA, 1970) unterstützt wird.

14. Der phasenhafte Verlauf der PcP aus der Sicht der Lymphozytenfunktionen

Der phasenhafte Verlauf der PcP mit akut entzündlichen Schüben und inaktiven Stadien ist bisher nicht geklärt (ZEITLHOFER, 1969). Die oben angeführten Rückkopplungsmechanismen und Hemmfaktoren, wie hoher Antikörpergehalt, hoher RNS-Gehalt, absolute Zellzahl, Zerfallshäufigkeit von Rhagozyten und Alteration der Zellen können dazu führen, daß Antigen-Antikörperreaktionen **akut** auftreten und dann wieder sistieren. Die Antigen-Antikörperreaktion löst mit Komplementverbrauch und dem Freiwerden lysosomaler Enzyme das akut entzündliche Stadium der PcP aus, wird dann gehemmt, und so geht das akute Stadium in ein inaktives Stadium über.

15. Polyploide Riesenzellen

Einen besonderen Befund stellt der Nachweis bisher nicht beschriebener polyploider Riesenzellen in Kulturen von Synovialflüssigkeiten PcP-Kranker dar.

15.1.1. Angaben aus der Literatur zum Auftreten von Riesenzellen

Das Auftreten polyploider Riesenzellen in Lymphozytenkulturen wurde schon von TIMOFEJEWSKY u. Mitarb. (1927) beschrieben. SCHEURLIN u. Mitarb. (1969) fanden sie auch beim Lymphozytentransformationstest jeweils unter dem Einfluß von Tuberkulin. Sonst ist das Auftreten polyploider Riesenzellen beim Lymphozytentransformationstest sehr selten (STOBBE, 1970). NASJLETI u.

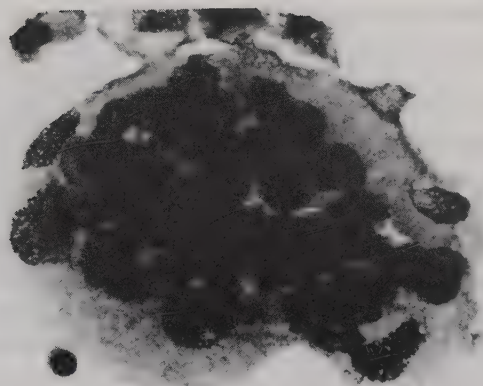


Abb. 13

Polyploide Riesenzelle und Lymphozyt (Punktatkultur 16)

Vergrößerung 830-fach

Färbung nach Pappenheim

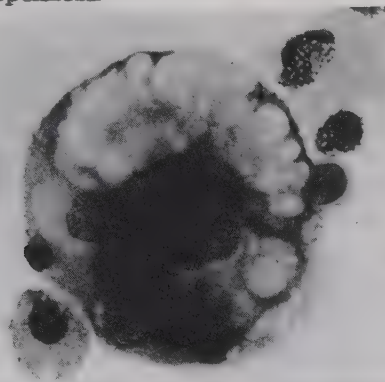


Abb. 14

Polyploide Riesenzelle mit Vakuolen (Punktatkultur 16)

Vergrößerung 830-fach

Färbung nach Pappenheim

SPENCER (1968) fanden sie unabhängig von der Mitoserate vermehrt bei tuberkulinpositiven, PHA-stimulierten Kulturen, die mit Chloramphenicol versetzt wurden.

15.1.2. Hypothese für das Auftreten von Riesenzellen

UNDRITZ (1952) und ROTHLIN u. UNDRITZ (1953) führen das Auftreten polyploider Zellen auf Phasen starker Regeneration und auf pathologische Bedingungen -möglicherweise Sauerstoffmangel- bei Tuberkulose, chronischen Infekten und Fremdkörpern zurück. Es handelt sich um eine Karyokinese mit ausbleibender Protoplastmabeteiligung. Entweder entstehen die Riesenzellen direkt aus Blastformen oder über histiozytäre, epitheloide Zellen, die aus Blastformen entstehen.

15.1.3. Zusammenhang zwischen Riesenzellen, epitheloiden Zellen und vakuolenhaltigen Zellen

Zu erwähnen sind hier auch die Macrophagen, die sich vermutlich aus den blast-like-cells bilden (BERMAN u. STULBERG, 1962; GROPP u. FISCHER, 1966; ORFANOS u. Mitarb., 1969a/b). RABINOWITZ (1964), MILCHMAYER u. HUBER (1969) und RÜPPEL u. Mitarb. (1970) halten Monozyten und Epitheloidzellen für Vorstufen von Macrophagen, die bei Tuberkulose auch als Riesenzellen auftreten (RÜPPEL, 1970). Polyploide Monozyten haben nach UNDRITZ (1952) sowie ROTHLIN u. UNDRITZ (1953) eine sehr hohe Phagozytosefähigkeit. In Kulturen ohne PHA-Zusatz werden Übergänge zu monozytoiden Formen von KURNICK u. ROBINSON (1971) und in histiozytäre, epitheloide Zellen von ASTALDI (1964), FISCHER u. GROPP (1964) beschrieben. Bei den eigenen Untersuchungen traten blast-like-cells mit Vakuolen, die mitunter den Kern an die Peripherie drängten und den Zellen siegel-

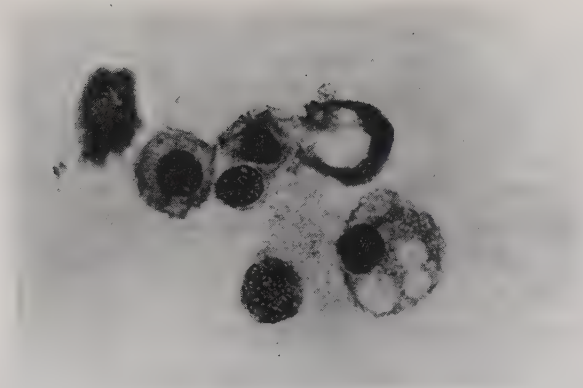


Abb. 15

Blastenartige Zellen z.T. mit Vakuolen, eine siegelring-
artige Zelle (Punktatkultur 16)

Färbung nach Pappenheim

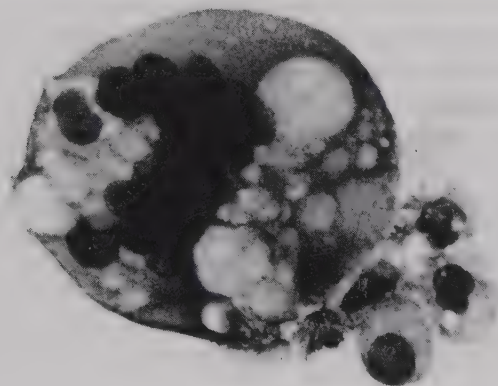


Abb. 16

Vakuolenhaltige polyploide Riesenzelle mit Blastformen
(Punktatkultur 16)

Vergrößerung 830-fach

Färbung nach Pappenheim

ringartiges Aussehen verliehen, in unterschiedlicher Häufigkeit auf. Am zahlreichsten waren sie in den Kulturen, die auch polyploide Riesenzellen enthielten. Die polyploiden Riesenzellen traten in einigen Kultursätzen gehäuft auf. Siehe dazu auch Tabelle 3. Sie enthielten viele große Vakuolen. Ihr Auftreten in der synovialen Intima und Adventitia bei der PcP ist bekannt. (STANFIELD, 1963; ZEITLHOFER, 1969; GEIDER, 1970).

15.2. Vergleich der PcP mit der Tuberkulose

Hier ergibt sich eine Parallele zur Tuberkulose und damit zur Allergie vom verzögerten Typ, die der Diskussion wert ist.

16. Der Gelenkerguß der inaktiven Phase der PcP

Bei inaktiven Phasen einer PcP ist der Gelenkerguß zellarm. Es kommen nur wenige Lymphozyten und monocytaire Zellen vor (VOJTISEK, 1967; STIEHL u. HÄNTZSCHEL, 1970). Vielleicht entsprechen die dabei vorhandenen Lymphozyten memory-cells, die dann im Zusammenhang mit einer Aktivierung durch erneuten Antigenkontakt zu Antikörper produzierenden Zellen werden könnten. Untersuchungen an Ergüssen inaktiver PcP-Fälle könnten eventuell bei der Klärung dieses Problems weiterhelfen. Da aber bei inaktiver PcP der Zellgehalt der Ergüsse sehr gering ist, erscheint es fraglich, ob die Kultivierung in diesen Fällen gelingt.

17. Zusammenfassung

Die Fragestellung der Arbeit bestand darin, mit Hilfe des Lymphozytentransformationstestes zu untersuchen, ob an der Pathogenese der Pcp Immunreaktionen vom verzögerten Typ beteiligt sind.

Es wird der derzeitige Stand der Lymphozytenforschung diskutiert. Der Lymphozytentransformationstest als eine Methode zur Beurteilung von Immunreaktionen des zellulären Typs wird erläutert. Bei der eigenen Methode werden erstmals Lymphozyten von Gelenkpunkttaten für den Lymphozytentransformationstest benutzt. Eine Beschreibung des gegenwärtigen Standes der Pathogeneseforschung der Pcp zeigt, daß im wesentlichen Immunreaktionen vom humoralen Typ berücksichtigt sind. Die Untersuchungsergebnisse weisen ungewöhnlich hohe Transformationsraten auf und bestätigen die Frage nach der Beteiligung von Immunreaktionen vom zellulären Typ bei der Pathogenese der Pcp. Die Ergebnisse werden diskutiert und ein möglicher Zusammenhang zum phasenhaften Verlauf der Pcp wird gezeigt. Ein weiterer ungewöhnlicher Befund ist das gehäufte Auftreten polyploider Riesenzellen bei den eigenen Untersuchungen. Auch hier wird eine Beziehung zu Immunreaktionen vom verzögerten Typ diskutiert.

Summary

The object of this study is to analyse by means of the lymphocyte transfer test if immunological reactions of the cellular type are involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.

The most recent state of lymphocyte research is discussed. The lymphocyte transfer test as an method to the judgement of immunological reactions of the cellular type is explained. Lymphocytes of joint tappings are for the first time used for the lymphocyte transfer test in accordance with our own method. A description of the present state of pathogenesis research of rheumatoid arthritis shows that immunological reactions of the humoral type are essentially covered. The findings show unusually high transfer rates and affirm the question of the involvement of immunological reactions of the cellular type in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. The findings are discussed and a potential connection to the phases of rheumatoid arthritis is shown. A further unusual finding is the frequency of polyploid giant cells in our own studies. A connection to immunological reactions of cellular type is also discussed in this case.

Ich möchte Herrn Prof. Dr. med. habil. G. Holle dafür danken, daß mir die Gelegenheit geboten wurde, im Pathologischen Institut der Karl-Marx-Universität Leipzig zu arbeiten.

Ich danke Herrn Doz. Dr. med. habil. G. Geiler für die Überlassung des interessanten Themas, sowie für die allzeit bereitwillige Unterstützung, die mir auch durch Herrn Doz. Dr. med. habil. P.-Fr. Mahnke, Fräulein Dr. med. B. Kröber und Herrn Dr. med. P. Stiehl gewährt wurde. Weiterhin danke ich Frau Schultrich für ihre Hilfe bei der Züchtung der Kulturen und Herrn Herrmann für die Anfertigung der Fotografien.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten :

Arendt, Ambrosius, Aresin +, Aurich

Beier, Bertolini, Bilek, Bock, Braun

Cossel, Czerwenka

Dettmar, Dietel, Drischel, Dürwald

Emmrich, Erpenbeck, Etzold

Feudell, Feustel, Fuchs

Geiler, Gläser, Griosko +, Göpfert, Görisch

Hambach, Hartmann, Hartwig, Haschke, Hauschild,
Hennig, Hofmann, Holle

Kabisch, Knöfler, Kothe, Kreutz, Krug, Kückler

Laas, Leutert, Liebe, Lücke-Aresin. Ludewig, Lupp

Mahnke, Merrem +, Müller

Oelßner, Otto

Pätzold, Perlick +, Piskaczek, Pliquet

Reuschel, Ries, Röhlig, Rothe, Rotzsch

Sachsenweger, Scheuner, Schlegel, Schwarz

Spitzbarth, Sterba, SteuBloff, Strobel

Theile, Tiedt, Trautmann, Trenckmann, Treutler,
Tschirner

Uehner, Weise, Weisenfels, Wendler, Werling, Wild,
Wildführ, Wildführ, Wilke, Wohlgemuth, Wunderlich

Zett.

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 4. September 1945 in Wernigerode am Harz geboren. Mein Vater, Dr. med. Wolfgang Dannöhl, ist Facharzt für Chirurgie.

1952 wurde ich in Ballenstedt eingeschult und besuchte durch mehrmaligen Umzug die Grundschulen in Wernigerode, Artern und Eisleben. Danach wurde ich in die Martin-Luther-Oberschule Eisleben aufgenommen und bestand das Abitur 1964.

Zur Vorbereitung des Medizinstudiums arbeitete ich ein Jahr im Bergbaukrankenhaus in Eisleben.

1965 wurde ich an der Karl-Marx-Universität Leipzig immatrikuliert und erhielt 1971 die Approbation als Arzt.

Von 1971 bis 1975 habe ich auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Eilenburg gearbeitet.

Im Oktober 1975 bin ich in die Bundesrepublik Deutschland gekommen.

Literaturnachweis

- AMBS, E.: Die Lymphozytenkultur und ihre Beziehung zu klinischer Problemen
Klin. Wschr. 47 (1969), 789-799
- AMBS, E., J. CHESEBRO u. B. LAGERLÖF : Zur Darstellung der Transformationsfähigkeit von Lymphozytenkulturen bei verschiedenen Erkrankungen mittels Feulgen-Zytophotometrie
Acta Haematologica 41 (1969), 276-289
- ASTALDI, G.: Das Phythämagglutinin und das Problem des Lymphozyten
Med.Klin. 59 (1964), 368-371
- ASTORGA, G. and A.J. BOLLET : Diagnostica specificity and possible pathogenetic significance of inclusion-body cells in synovial fluid
Arthritis Rheum. 7 (1964), 288-302
- AURICH, G.: Beitrag zur Transformation der Lymphozyten durch verschiedene unspezifische Agglutinine und spezifische Antigene
Folia Haematologica 92 (1969), 144-152
- AURICH, G., G. CERPINSKY u. W. PLENERT : Vergleichende Untersuchungen über die mitogene Wirkung von selbsthergestelltem Phytohämagglutinin auf Lymphozyten
Z.med.Labortechn. 12 (1971), 32-40
- AURICH, G. u. W. PLENERT: Über die Abhängigkeit der Lymphozytentransformation von unterschiedlichen Kulturbedingungen und vom Alter
Folia Haematologica 92 (1969), 131-143
- AVERDUNK, R. : Stoffwechsel und Permeabilität von Lymphozyten in der Anfangsphase der Stimulation mit Phytohämagglutinin und Antilymphozytenserum
Zschr.f.Naturforsch. 25 (1970), 510-513
- BACH, F. and K. HIRSCHHORN: Gamma-Globulin production by human lymphocytes in vitro
Exp.Cell Res. 32 (1963), 592-595

BACHI, C., A.M.BUSSI, S.
SARTORIS, F.VERGNANO and
M. FAZIO :

Delay of human lymphocyte 'Blast'-Transformation by homologous RMS

Acta Haematologica 39 (1968), 270-274

BAIN, B. and L.LOWENSTEIN: Effect of technical variations on the mixed leukocyte reaction
in: Series haematologica 11
Histocompatibility testing
Baltimore: Williams and Wilkins 1966
pp. 217-224

BERMAN, L. and C.S.
STULBERG :

Primary Cultures of macrophages from normal human peripheral blood

Lab.Invest. 11 (1962), 1322-1331

BLOCH-MICHEL, H., M.BENOIST,
J.RIPAULT et J.L.BINET :

Biopsie synoviale, étude cytologique du liquide articulaire dans les arthrites rhumatoïdes

Bull.Soc.Med.Hop.Paris 117 (1966), 1305-1316

BÖRJESON, J., R.REISFELD,
L.N.CHESSIN, P.WEISH,
S.D. DOUGLAS :

Studies on human peripheral blood lymphocytes in vitro

J.Exp.Med. 124 (1966), 859-884

BOSSIMAZ, J. et N.FELLMANN: Valeur Diagnostique du Macrophage

Bericht über die gemeinsame Jahresversammlung in Lausanne, den 28./29.Mai 1967

Schweizerische Gesellschaft für Physiologische Medizin und Rheumatologie

BRAUNSTEINER, H., F.DIENSTL
u. M. EIBL :

Cytolyse durch Lymphoidzellen von Patienten mit primär chronischer Polyarthritis

Klin.Wschr. 41 (1963), 889-891

BRIDGES, J.M., S.D.NELSON
and M.G. Mac GEOWN :

Evaluation of Lymphocyte transfer test in normal and uremic subjects

Lancet 1964 I, 581-584

BRITTINGER, G.u.E.KÖNIG:

Lymphozytenstimulierung durch Pokeweed-Mitogen (PWM)

Klin.Wschr. 47 (1969), 1307-1313

- CAROL, G.A., H.S.SAKKANY,
S.WILLIAMS, A.S.TOPP and
H.M.C. GELL : Radioactive method for the measurement
of lymphocyte transformation in vitro
Lancet 1965 II, 1266-1268
- CHESSEL, D.N., F.R.GLADE,
R. ASCOFKY, P.D.BAKER, L.
REISFELD and W. TERRY : Studies on human peripheral blood
lymphocytes in vitro
V. Biosynthesis of Immunglobulins
Journ.of Immunol. 101 (1968), 458-468
- COOPER, H.L. and A.D.
RUBIN : Lymphocyte RNA metabolism Comparison
between antigen and phythaemagglutinin
stimulation
Lancet 1965 II, 723-724
- COOPERBAND, S.R., J.A.
GREEN, M.A.KENNEDY and
M.M. GRANT : Dissociation and Inhibition of the
stimulatory Effect of PHA on Protein
and DNA-Synthesis in Human-Lympho-
cyte-Cultures
Nature 214 (1970), 1240-1246
- COULSON, A.S. and D.G.
CHAMBERS : Effect of phythaemagglutinin on
leukocytes
Lancet 1964 II, 819-820
- DAMESHEK, W. : "Immunocytes" and "immunoblasts"- an
attempt at a functional nomenclature
Blood 21 (1963), 243-245
- DAMESHEK, W. : Chronic lymphatic leukemia - an accu-
mulative disease of immunologically
incompetent lymphocytes
Blood 29 (1967), 566-584
- DAVIS, J.S. : A hypotetical common mechanism in
systemic lupus erythematosus and rheu-
matoid arthritis
Arthritis and Rheum. 9 (1966), 631-639
- DEIBARRE, F., A.KAHAN, B.
AMOR et G.KRASSINI : Le ragozyte syrovial Son interet pour le
diagnostic des maladies rhumatismales
Presse Med. 72 (1964), 2129-2132

- DRIJGS, P., E. FÖLSCH
und J. DREWS : Die Wirkung von Prednisolon auf die
Synthese von RNS und DNS in Phyto-
hämagglutinin-stimulierten Lympho-
zyten
Z.ges.exp.Med. 153 (1970), 35-50
- EBERLE, P. : Die Chromosomenstruktur des Menschen
in Mitosis und Meiosis
Gustav Fischer Verlag Jena 1966
- ELVES, M.W. : The Lymphocytes
Lloyd-luke (Medical books) LTD 49
Newman street London 1966
- ELVES, M.W.: The effect of polymorphnuclear leuko-
cytes on blast transformation of lympho-
cytes in human mixed
Transplantation 5 (1967), 1416-1422
- ELVES, M.W., S. ROATH,
G. TAYLOR and M.G.G.
ISRAELS : The in vitro production of antibody
lymphocytes
Lancet 1963 I, 1292-1293
- EYQUEM, E.: Immunpathologie der progressiv chroni-
schen Polyarthritits
(Vortrag in franz.Sprache)
3. Badenweiler Symposium 28./29.10.1966
Arbeitstagung des Internationalen Ar-
beitskreises für Osteologie
- FISCHER, R. u.A.GROPP: Cytologische und cytochemische Unter-
suchungen an normalen und leukämischen
in vitro gezüchteten Blutzellen
Klin.Wschr. 42 (1964), 111-118
- FUMAROLA, D.: Blastoid Transformation of Lymphocytes
by Staphylococcal Aggression
Zschr.f.Immunitätsforsch., Allergie u.
klin. Immunologie 140 (1970), 313-316
- GANROT, P.O. u.C.O.KIRDMARK: C-reaktive Protein - A Phago-
cytosis-promoting-Factor
Scand.J.clin.Lab.Invest. 24 (1969),
215-219

- GASPARDY, G.: Untersuchungen der Blut- und Gelenk-exsudatzellen bei primär chronischer Polyarthritits
Zschr. Rheumaforsch. 23 (1964), 169-176
- GAY, St. u.G. GEILER: Nachweis des C-reaktiven Proteins in der Synovialflüssigkeit bei aktiver Rheumoid-Arthritis und seine mögliche pathogenetische Bedeutung
Dtsch.Ges.wesen 38 (1970), 1816-1817
- GEILER, G.: Immunpathologie des rheumatischen Fiebers und der Rheumatoid-Arthritis
Vortrag auf der Tagung der Gesellschaft für Rheumatologie der DDR Bad Elster 1969a
- GEILER, G.: Immunhistochemische Untersuchungen an Synovialmembranen bei Rheumatoid-Arthritis
XII. Internat. Rheumatol. Kongreß Prag, Abstraktum 60, 1969b
- GEILER, G.: Morphologie und Pathogenese der progressiv chronischen Polyarthritits
Wiss.Zschr. der LMU Leipzig, Math.nat. Reihe 19 (1970), 547-557
- GEILER, G.: Die Antikörpersynthese der Synovialmembran bei Rheumatoid-Arthritis
Academic Press London 1971
- GERY, I., A.BRAND-AURABAN, D.BENEZRA, A. JACOB and A.M.DAVIES: Transformation of lymphocytes from patients with rheumatic fever by streptolysin S
Clinical and Experimental Immunologie 3 (1968), 717-723
- GLADE, Ph.R. and K. HIRSCHHORN: Products of Lymphoid Cells in Continuous Culture
Amer.J.Pathology 60 (1970), 483-494
- GLEN, A.C.A. and M.K. JASANI : Lymphocyte DNA and RNA content in Rheumatoid Arthritis
Ann.of rheum. Diseases 27 (1968), 170-174

- GÖTZ, H.: Der "In-vitro" Lymphocytentest bei Pilzinfektionen
Untersuchungen über seine Zuverlässigkeit zum Nachweis von Dermatophyteninfektionen
Münch.med.Wschr. 110 (1968), 2553-25
- GOUGH, J., M.W.ELVES u. M.C.G. ISRAEL : The formation of macrophages from lymphocytes in vitro
Exp.Cell Res. 38 (1965), 476-482
- GRANGER, G.A.: Mechanism of lymphocytes induced cell and tissue destruction in vitro
Amer.J.Path. 60 (1970), 469-482
- GROPP, A. u.R. FISCHER: Ergebnisse der Züchtung von Lymphozyten in vitro
Klin.Wschr. 44 (1966), 665-671
- GROPP, A. u. R. FISCHER: Untersuchungen zur Phythämagglutinin-stimulierten Umwandlung von menschlichen Blutlymphocyten zu blastartigen Zellen
Virchows Arch.path.Anat. 338 (1964), 64-77
- HAN, S.S. u. A.G.JOHNSON: Radioautographic and electron-microscopic evidence of rapid uptake of antigen by lymphocytes
Science 153 (1960), 176-178
- HANSEN, H.G. : Lymphatismus
Mschr.Kinderheilk. 115 (1967), 541-542
- HÄNTZSCHEL, H.u.P.STIEHL: Untersuchungsbefunde rheumatischer Gelenkergüsse unter besonderer Berücksichtigung der Rhagozyten
Zschr.inn.Med. 23 (1968), 667-671
- HARRIS, E.D., G.L.COHEN and St.M. KRANE : Synovial Collagenase: Its Presence in Culture from Joint Diseases of Diverse Etiology
Arthritis Rheum. 12 (1969), 92-102
- HARTL, W.: Moderne Vorstellungen zur Pathogenese der PCF
Med.Welt 18 (1967), 15-18

- HAVEMANN, K.: Nucleinsäure- und Proteinstoffwechsel in Lymphocytenkulturen von Gesunden und Patienten mit Erkrankungen des lymphatischen Systems
I. Methodik und kinetische Untersuchungen bei Gesunden
Z.ges.Exp.Med. 151 (1969)a, 138-162
- HAVEMANN, K.: Die verzögerte Reaktion von Lymphocyten bei Morbus Hodgkin auf Phythae-magglutinin (PHA)
German Medical Monthly 5 (1969)b, 243-246
- HEDBERG, H.: The depressed synovial complement activity in adult and juvenile rheumatoid arthritis
Acta rheum. Scand. 10 (1964), 109-127
- HEDBERG, H.: Studies on synovial fluid in arthritis
I. The total complement activity
II. The occurrence of mononuclear cells with in vitro cytotoxic effect
Acta Med.Scand. 479 (1967), 1-137
- HEINE, K.-M. u.H.STOBBE: Die Anwendbarkeit der Lymphocytenkultur als klinischer Funktionstest
Dtsch.Ges.wesen 22 (1967), 1977-1980
- HEINE, K.-M.u.H.STOBBE: Lymphocytenstimulierung bei Morbus Hodgkin in der Zellkultur
Dtsch.Ges.wesen 23 (1968), 32-33
- HEINE, K.-M., H.STOBBE, H. HERDMANN u.E.HOFER: Lymphocytenstimulierung mit Streptolysin-O
Z.ges.Inn.Med. 24 (1969), 148-150
- HEINE, K.-M. u.R. WITKOWSKI: Technik der Lymphocytenkultur
Z.med.Labortechnik 2 (1968), 65-77
- HERSH, E.and J.E.HARRIS: Macrophage-lymphocyte interaction in the antigen-induced blastogenic response of human peripheral blood leukocyte
J.Immunol. 100 (1968), 1184-1194

HIRSCHHORN, K., R.L.KOLODNY,
N.HASHEM and N. BACH :

Mitogenic action of Phytohaemagglutinin

Lancet 1963 II, 305-306

HOLLANDER, J.L., H.H.
FUDENBERG, A.J.RAWSON, N.M.
ABELSON and T.P.TORALBA :

Further studies on the pathogenesis of rheumatoid joint inflammation

Arthritis Rheum. 9 (1966), 675-681

HOLLANDER, J.L., D.J. Mc
CARTY, G.ASTORGA and E.
CASTRO-MURILLO :

Studies on the Pathogenesis of Rheumatoid Joint Inflammation The "R.A.Cell" and a Working Hypothesis

Ann.Intern.Med. 62 (1965), 271-280

HUGHES, N.R.:

In vitro Lymphocyte changes in 24 Hour Cultures

Proc. 11th Congr.int.Soc. Blood Transf. Sidney 1966: Bibl.haematol. No.29, Part 2 pp 663-666
Karger Basel/New York 1968

HUMPHREY, J.H. and R.G.
WHITE:

Immunology for Students of Medicine
Blackwell Scientific Publications
Oxford and Edinburg
Third Edition 1970

JACOX, R.F. and A.FELDMANN:

Variations of β -glucuronidase concentration in abnormal synovial fluid

J.Clin.Invest. 34 (1955), 263-267

JONES, A.L.:

The effect of polymorphonuclear leukocytes on the blastoid transformation of lymphocytes in mixed leukocyte cultures

Transplantation 4 (1966), 337-343

JONES, W.R.:

In vitro transformation of fetal lymphocytes

Amer.J.Obstet.Gynec. 104 (1969), 586-592

JOOS, F., B.ROOS, H.K.BÜRKI
u.J. LAISSUE :

Umsatz, Proliferation und Phago-
zytose-tätigkeit der freien Zellen
im Peritonealraum der Maus nach In-
jektion von Polystyren-Partikeln
Z.Zellforsch. 25 (1969), 68-85

KACAKI, J.K., W.E.BULLOCK
and H.H. VAUGHAN :

Failure of lymphocyte transformation
in response to Gamma-Globulins in
rheumatoid arthritis
Lancet 1969 I, 1289-1290

KAY, J.E.:

Immunology - Rapid activation of
Lymphocytes by Phytohaemagglutinin
Nature 219 (1968), 172-173

KEHNSCHERPER, M.:

Die Bedeutung und Funktion des Thymus
unter modernen Aspekten
Wiss.Zschr.Friedrich-Schiller-Univ.
Jena, Math.-Nat.-R. 19 (1970),
737-773

KEITEL, W.:

Überlegungen zur Immunpathogenese
der rheumatoiden Arthritis
Dtsch.Ges.wesen 24 (1969), 727-730

KIRCHNER, H.u.S.BAUER:

Wirkung von L-Asparaginase aus
Escherichia coli auf Phytohaemagglu-
tinin-stimulierte Lymphocytenkulturen
Klin.Wschr. 48 (1970), 50-51

KRASSININE, G., A.KAHAN,
B.AMOR et F.DELBARRE :

Etude, par immunofluorescence, des
inclusions caracteristiques du
macrophage synovial
C R Acad.Sci.(D) Paris 263 (1966),
801-803

KURNICK, J.E. and W.A.
ROBINSON :

Colony Growth of Human Peripheral
White Blood Cells in vitro
Blood 37 (1971), 136-141

LACHMANN, P.J.:

Complement in: Clinical aspects of
Immunology
Second edition P.G.H.Gell and R.R.A.
Coombs
Blackwell Scientific publications
1968, 384-419

- LETTERER, E.: Allgemeine morphologische Immunologie
Ein Leitfaden für Studenten und Ärzte
als Einführung in die Morphologie der
Immunphänomene
F.K.Schattauer Verlag Stuttgart/New
York 1969
- LINDAHL-KIESSLING, K. and
J.A. BOOK : Effects of PHA on leukocytes
Lancet 1964 II, 591-592
- LING, N.R. : Lymphocyte Stimulation
Forth-Holland Publishing Company
Amsterdam 1968
- LING, N.R. and E.M.HUSBAND: Specific and Non-Specific Stimula-
tion of Peripheral Lymphocytes
Lancet 1964 I, 363-365
- MA KINNEY, A. : Dose response curve of phytohaemagglu-
tinin in tissue culture of normal hume
leucocytes
Nature 204 (1964), 1002-1003
- MAXIMOW, A.: Der Lymphozyt als gemeinsame Stamm-
zelle der verschiedenen Blutelemente
in der embryonalen Entwicklung und im
postnatalen Leben der Säugetiere
Folia haematologica 8 (1909), 125-134
- MAXIMOW, A.: Bindegewebe und blutbildende Gewebe
Handbuch der normalen mikroskopischen
Anatomie des Menschen Bd.II/1 S.232-
583
Berlin: Springer 1927
- MICHALOWSKI, A., J.JASINSKA,
W.J.BRZOSKO and A.
NOWOSLAWSKI : Cellular localisation of the mitogenic
principle of phythaemagglutinin in
leukocyte cultures
Exp.Cell Res. 34 (1964), 417-429
- MILCHMAYER, G. u. H.
HUBER : Zur Wirkung von Antilymphozytenglobu-
lin auf menschliche Monozyten in vitr.
Klin.Wschr. 47 (1969), 1283-1285

- MITROVIC, D., J.SOLNICA,
S.de SEZE : Cytochemie comparative et ultrastructure des inclusions des liquides synoviaux dans dives rhumatismes inflammatoires
Sem.Hop. (Paris) 43 (1967), 2561-2572
- MOOREHAED, P.S., P.C.
NOWELL, W.J.MELLMANN,
D.M.BATTIPS and D.A.
HUNGERFORD : Chromosome preparations of Leukocytes cultured from human peripheral blood
Exp.Cell Res. 20 (1960), 613-616
- NAGEL, G.A.: Über das Verhalten homologer Leukozyten in Kurzzeit-Zellkulturen:
Die mitogene Aktivität von Granulozyten
Zschr.für Zellforsch. 109 (1970), 279-286
- NASJLETTI, C.E. and H.H.
SPENCER: The effects of chloramphenicol on mitosis of phytohemagglutinin stimulated human leucocytes
Exp.Cell res. 53 (1968), 11-17
- NOSSAL, G.J.V.: Die Regulation der Immunantwort
105.Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte Heidelberg 6./10.Okt.1968
in: Naturw.Rdsch. 22 (1969), 115-122
- NORTON, W.L. and M.ZIFF: Electronic Microscopic Observations on the Rheumatoid Synovial Membran
Arthritis Rheum. 9 (1966), 589-610
- NOWELL, P.C.: Phythaemagglutinin: an initiator of mitosis in cultures of normal human leucocytes
Cancer Res. 20 (1960), 462-466
- NOWOSLAWSKI, A. u.W.I.
BRZOSKO : Immunopathology of rheumatoid arthritis I. The rheumatoid Synovitis
Path.europ. 2 (1967), 198-219

OPPENHEIM, J.L., J.WHANG
and E. FREI :

Immunologic and Cytogenetic Studies
of Chronic Lymphocytic Leukemic Cells
Blood 26 (1965), 121-132

ORFANOS, C., A.PAPPAS u.
P.G. SCHEURLIN :

Der Lymphozytentransformationstest
Elektronenmikroskopische Befunde an
Lymphozytenkulturen
Hautarzt 20 (1969)a, 16-21

ORFANOS, C., A. PAPPAS u.
P.G. SCHEURLIN :

Blutlymphozyten im Licht- und Elektro-
nenmikroskop nach Stimulation mit PHA
Z.ges.exp.Med. 149 (1969)b, 283-293

PAPPAS, A. u.P.G.SCHEURLIN: Transformation von Lymphozyten
unter PHA bei verschiedenen hämatolo-
gischen Erkrankungen
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 73 (1967),
472-476

PAPPAS, A.u.P.G.SCHEURLIN: Untersuchungen über den Einfluß
von Plasma Hodgkin-Kranker auf PHA-
Transformation normaler Lymphozyten
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 74 (1968),
1254-1256

POLGAR, P.R. and
S. KIBRICK :

Origin of Small Lymphocytes following
Blastogenesis induced by Short-term
PHA Stimulation
Nature 225 (1970), 857-858

RABINOWITZ, V. :

Separation of Lymphocytes, polymorpho-
nuclear leucocytes and monocytes on
glass columnes, including tissue cul-
ture observations
Blood 23 (1964), 811-828

RAWSON, A.J., N.M.ABELSON
and J.L. HOLLANDER :

Studies on the pathogenesis of Rheuma-
toid Joint Inflammation
II. Intracytoplasmic Particulate
Complexes in Rheumatoid Synovial Fluid
Ann.Intern.Med. 62 (1965), 281-284

RENNER, K., H.HARTWEG u.
H. RENNER :

Die degenerierenden Zellformen in-vitro
stimulierter Lymphozyten
Blut 19 (1969)a, 151-159

RENNER, H., J. STARK u.
R. MAULER :

Stimulation von Lymphocytenkulturen
mit Typhus O-Antigen
Klin.Wschr. 47 (1969)b, 431-433

ROMEIS, B.:

Mikroskopische Technik
16. Aufl.
München, Wien, Oldenburg
Böhm u.Appel 1968

ROTHENBERGER, W. u.
H.G. THIELE :

In vitro Studie zur Pathogenese der
primär chronischen Polyarthrititis
mittels des Lymphozytentransforma-
tionstestes
Klin.Wschr. 48 (1970)a, 518-521

ROTHENBERGER, W. u.
H.G. THIELE :

In vitro Studie zur Pathogenese der
primär chronischen Polyarthrititis
mittels des Migrations-Inhibitionstests
Klin.Wschr. 48 (1970)b, 1308-1311

ROTHLIN, E. u.E.UNDRITZ: Analyse und Bedeutung der polyploiden
Zellen in Blut, Knochenmark und Tumoren
Arch.Julius-Klaus-Stift. Vererb.-Forsch.
28 (1953), 280-287

RÜPPEL, V., J.WOLTER u.
W. SANDRITTER :

Cytophotometrische Untersuchungen an
Epitheloidzellen verschiedener Lymph-
knotengranulome
Beitr.path.Anat. 140 (1970), 379-406

SCHEIFFARTH, F. u.H.
WARNATZ :

Lymphozytentransformationstest -
Eine Methode in der Diagnostik der
primär chronischen Polyarthrititis
Med.Klin. 63 (1968), 1808-1810

SCHEIFFARTH, F. u. H.
WARNATZ :

Autoimmunisierung als pathogenetisches
Prinzip
Der Internist 11 (1970), 1-5

SCHEURLIN, P.G.,A.PAPPAS
u.T. LUDWIG :

Stimulation der Blutlymphozyten durch
PHA bei chronischer Lymphadenose, Lympho-
sarkomatose und Lymphogranulomatose
Klin.Wschr. 46 (1968), 483-490

- SCHEURLER, P.G., A.PAPPAS u.
D. WEGENER : Untersuchungen über die Lymphozyten-
transformation in vitro bei Tuber-
kulose
Klin.Wschr. 47 (1969), 799-803
- SCHNEIDER, C.C. : Antikörperforschung der letzten
Jahre
Med.Welt 20 (1969), 1230-1234
- SCHWARZ, W., H.J.MERKER,
C.HERSKO u. S.SHIBOLET : Das elektronenmikroskopische Bild
der Zellen in Ergüssen der Körper-
höhlen und Gelenke des Menschen
Zschr.Rheumaforsch. 26 (1967),
124-142
- SCHWENKE, H. : Die Lymphozytenkultur und ihre An-
wendungsmöglichkeiten
Z.ges.Inn.Med. 25 (1970), 1-10
- SERCARZ, E. and A.H.COONS: Mechanisms of immunological tolerance
Czechoslovak Academy of sciences
Prague 1962
Proceedings of Symposium held at
liblice near Prague 8.-10.Nov.1961
- SIMONS, M.J., R.FOWLER and
M.G. FITZGERALD : Mechanism of lymphocyte transforma-
tion induced by phythaemagglutinin
Nature 219 (1968), 1021-1025
- SORENSEN, S.F., V.ANDERSEN
and J. GIESE : Studies on the quantitation of
lymphocyte response in vitro
Acta path.microbiol.scand. 76 (1969)
259-270
- STANFIELD, A.B. and C.A.L.
STEPHENS : Studies of cell cultured from 188
rheumatoid and non-rheumatoid syno-
vial tissues
Tex.rep.Brit.Med. 21 (1963), 400-411
- STEFFEN, J. and L.SOREN : Changes in dry mass of PHA stimulate
human lymphocytes during blast trans-
formation
Exp.Cell Res. 53 (1968), 652-659

- STIEHL, P. u. G. GEILER : Zytologische und immunhistochemische Untersuchungen an rhagozytenhaltigen Gelenkpunktaten
ref.Zbl.Path. 113 (1970), 272-273
- STIEHL, P. u. H. HÄNTZSCHEL: Zytodiagnostik und Aktivitätsbeurteilung der progressiv chronischen Polyarthritiden an Gelenkpunktaten
Wiss.Zschr. der KMU Leipzig, Math.-nat.R. 19 (1970), 559-570
- STOBBE, H.: Hämatologischer Atlas
Akademie Verlag Berlin 1970
- STOBBE, H., K.-M. HEINE u. P. NEUMANN : Zur Zytomorphologie und Cytochemie transformierter Lymphozyten
Schweiz.med.Wschr. 98 (1968), 1664-1667
- THIELE, H.G. : Untersuchungen zur Frage der Immunglobulin-Synthese durch mit PHA in vitro stimulierte menschliche Lymphocyten
Z.Immunitätsforsch. 135 (1968), 331-364
- TIMOFEEJEWSKI, A.D. and S. BENEWELENSKAJA : Tuberculous inoculation in the cultures of leukocytes of the human blood
Arch.exp.Zellforsch. 4 (1927), 64-78
- TREPEL, F., R. WAUBKE u. H. BEGEMANN : Phagozytose durch Lymphocyten
Klin.Wschr. 44 (1966), 256-261
- UNDRITZ, E.: Hämatologische Tafeln
Sandoz/Basel 1952
- VAUGHAN, J.H., E.V. BARNETT, M.V. SOBEL and R.F. JACOX : Intracytoplasmic inclusions of Immunoglobulins in rheumatoid-arthritis and other diseases
Arthritis Rheum. 11 (1968), 125-134
- VOJTISEK, O.: Einige klinische Beobachtungen und Laborbefunde mit Rücksicht auf die Frühdiagnose der primär chronischen Polyarthritiden
Gemeinschaftstagung deutscher und

tschechoslowakischer Rheumatologen
vom 1.-3.Juni 1967 in Bad Elster
Thema: "Rheumatoidarthritis"

- WALKER, R.I. and I.FOWLER: Granulocyte inhibition of human peripheral blood lymphocyte growth in vitro
Exp.Cell Res. 38 (1965), 379-385
- WARNATZ, H. : Das Phänomen der Lymphozytentransformation in der Pathogenese und Diagnostik von Autoimmunerkrankungen
Z.ges.exp.Med. 149 (1969), 64-90
- WILLIAMSON, W. and N.R. LING : Cellular reaction to complexes formed between rheumatoid factor and aggregated human gamma globulin
Ann.rheum.Dis. 24 (1965), 513-521
- WILLOUGHBY, D.A., E.COOTE and J.L. TURK : Complement in adult inflammation
The Journal of Path. 97 (1969), 295-300
- YOFFEY, J.M. : The present status of the lymphocyte problem
Lancet 1962 I, 206-211
- ZEITLHOFER, J. : Über den diagnostischen Wert der Kapselbiopsie verschiedener Gelenkerkrankungen
Z. Rheumaforsch. 28 (1969), 83-92
- ZIFF, M. : The lymphocyte in rheumatoid arthritis
J.Belge Rhumatol.Med.Phys. 24 (1969), 168-172
- ZUCKER-FRANKLIN, D. : The phagosomes in rheumatoid synovial fluid leukocytes - a light, fluorescence and electron microscope study
Arthritis Rheum. 9 (1966), 24-36

